

SEROPROPHYLAXIE DES OREILLONS

**(Essai de préparation de sérums d'hommes
hyperimmunisés par vaccination intradermique)**

Travail du Laboratoire d'Hygiène de la Faculté de Médecine
de Lyon (Professeur R. SOHIER)

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 22 DÉCEMBRE 1955

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

GAVANOU Jean

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Diplômé de Sérologie

Certifié de Parasitologie Médicale et Technique

Né le 10 Décembre 1929 à CONQUES (Aude)



IMPRIMERIE DES BEAUX-ARTS
CAMILLE ANNEQUIN, 19, RUE ROUX-SOIGNAT, LYON

1955

SÉROPROPHYLAXIE DES OREILLONS

(ESSAI DE PRÉPARATION
DE SÉRUMS D'HOMMES HYPERIMMUNISÉS
PAR VACCINATION INTRADERMIQUE)

ERRATA

Page 18 :

14^e ligne, lire : **parotidienne**, au lieu de : quoti-
dienne.

34^e ligne, lire : **neutralisant** au lieu de : neuralisant.

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen Honoraire.....
Doyen
Assesseur

MM. J. LEPINE
H. HERMANN
J. GATE

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. NICOLAS, COLLET, CLUZET, BERARD, GUIART, PIERY, CADE, PATEL, LEPINE,
SAYY, TRILLAT, LERICHE, MOURIQUAND, MAZEL, LEULIER, GARIN

PROFESSEURS

Clinique médicale A.....	MM. FROMENT
Clinique médicale B.....	P. RAVAUT
Clinique chirurgicale A.....	SANTY
Clinique chirurgicale B.....	WERTHEIMER
Clinique ophtalmologique.....	BONNET
Clinique urologique.....	CIBERT
Clinique et prophylaxie de la tuberculose.....	DUFOURT
Clinique dermatologique et syphiligraphique.....	GATE
Clinique neuro-psychiatrique et Hygiène mentale.....	DECHAUME
Clinique des maladies infectieuses et bactériologie.....	SEDALLIAN
Clinique de chirurgie orthopédique et chirurgie infantile.....	GUILLEMINET
Clinique gynécologique.....	POLLOSSON
Clinique obstétricale.....	PIGEAUD
Clinique stomatologique.....	DUCLOS
Clinique médicale infantile et Hygiène premier âge.....	BERNHEIM
Clinique oto-rhino-laryngologie.....	MAYOUX
Physiologie.....	HERMANN
Anatomie pathologique.....	J.-F. MARTIN
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie.....	PONTHUS dét. à Beyrouth
Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire.....	ROCHET
Chimie organique et Toxicologie.....	CHAMBON
Pathologie générale et expérimentale.....	JOSSEMAND
Hydrologie thérapeutique, Climatologie et Ecologie sociale.....	DELORE
Anatomie.....	GABRIELLE
Pathologie interne.....	CROIZAT
Chimie biologique et médicale.....	ENSELME
Pathologie chirurgicale.....	MALLET-GUY
Histologie.....	NOEL
Pharmacie galénique et matière médicale.....	REVOL
Médecine du Travail.....	BOURRET
Thérapeutique.....	LEV RAT
Hygiène et Action sanitaire et sociale.....	SOHIER
Biologie médicale et pharmacodynamie.....	JOURDAN
Botanique et cryptogamie.....	NETIEN
Propédeutique chirurgicale.....	BERTRAND
Chimie analytique pharmaceutique.....	BADINAND
Pharmacie et Pharmacologie.....	DREYON
Médecine légale et déontologie.....	ROCHE
Parasitologie et Pathologie exotique.....	X...

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Obstétrique.....	MM. BANSSILLON
Physique biologique.....	BERGER

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

Parasitologie.....	MM. ROMAN	Ph. galén. et mat. méd.	MM. DORCHE
Parasitologie.....	COUDERT	Anatomie.....	DUROUX
Physiologie.....	J.-F. CIER	Pharm. et pharmacolog.	A. CIER
Physiologie.....	CHATONNET	Hygiène.....	BENAZET
Chimie biol. et médic.	R. CREYSSEL	Anatomie pathologique.....	FEROLDI
Bactériologie.....	A. BERTOYE	Chim. organ. et toxicol.	PERROT

AGRÉGÉS EN EXERCICE

Pathologie médicale.....	MM. GALLY	Ophtalmologie.....	MM. PAUFIQUE
Pathologie médicale.....	GONIN	Obstétrique.....	MAGNIN
Pathologie médicale.....	GUINET	Obstétrique.....	J. MATHIEU
Pathologie médicale.....	PONT	Obstétrique.....	BURTHIAULT
Pathologie médicale.....	VIGNON	Oto-rhino-laryngologie.....	GIGNOUX
Pathologie médicale.....	REVOL	Dermato-vénérologie.....	THIERS
Pathologie médicale.....	TRAEGER	Urologie.....	PERRIN
Pathologie chirurgicale.....	MANSUY	Neuro-chirurgie.....	LECUIRE
Pathologie chirurgicale.....	DARGENT	Orthopédie.....	J. MARION
Pathologie chirurgicale.....	GUILLET	Stomatologie.....	FREIDEL
Pathologie chirurgicale.....	P. MARION	Electro-radiologie.....	PAPILLON
Pathologie chirurgicale.....	MICHAUD	Pédiatrie et puériculture.....	FRANÇOIS
Pathologie chirurgicale.....	JAUBERT de BEAUJEU	Thérapeutique.....	BRETTE
Pathologie chirurgicale.....	SAUTOT	Maladies infectieuses.....	MONNET

CHARGÉ DES FONCTIONS D'AGRÉGÉ

Médecine légale..... M. COLIN

CHARGÉS DES FONCTIONS DE MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

Histologie.....	MM. L. DUMONT
Physique biologique.....	MORET

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. SOHIER, Président ; BENAZET, TRAEGER, BRETTE, Assesseurs.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

SEROPROPHYLAXIE DES OREILLONS

**(Essai de préparation de sérums d'hommes
hyperimmunisés par vaccination intradermique)**

Travail du Laboratoire d'Hygiène de la Faculté de Médecine
de Lyon (Professeur R. SOHIER)

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 22 DÉCEMBRE 1955

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

GAVANOU Jean

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Diplômé de Sérologie

Certifié de Parasitologie Médicale et Technique

Né le 10 Décembre 1929 à CONQUES (Aude)



IMPRIMERIE DES BEAUX-ARTS
CAMILLE ANNEQUIN, 19, RUE ROUX-SOIGNAT, LYON

—
1955



A MES PARENTS

Pour les sacrifices consentis depuis bien longtemps.
Je leur dédie ce travail, modeste témoignage de ma
gratitude et de mon affection.

A MA FEMME ET A MA PETITE FILLE

Avec toute ma tendresse.

A MES BEAUX-PARENTS

A MA GRAND'MERE

A MES FRERES ET SCEURS

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. SOHIER

Professeur d'hygiène

Agrégé du Val-de-Grâce

Membre correspondant de l'Académie de Médecine

Il nous a fait l'honneur de nous accueillir dans son laboratoire et dans son service hospitalier. S'il n'appartient pas à un obscur collaborateur de dire son mérite de savant universellement reconnu, nous nous croyons autorisé à lui exprimer notre gratitude et notre admiration pour l'exemple de conscience professionnelle qu'il nous a donné à la faveur de contacts enrichissants où se révélait une âme d'élite aux belles qualités humaines.

A NOS JUGES

MONSIEUR LE MAITRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ F. BENALET

Il nous a accueilli au Laboratoire de l'Hôpital Militaire Des Genettes. L'étendue de ses connaissances, sa probité intellectuelle et ses qualités pédagogiques en font un exemple. Il fut pour nous un maître plein de bonté. Nous avons conscience de ce que nous lui devons.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ J. TRAEGER

Hommages respectueux.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ R. BRETTE

Hommages respectueux.

A MONSIEUR LE DOCTEUR COUTURE

Docteur ès Sciences

Nous lui savons gré de sa bienveillance.

A MADEMOISELLE LE DOCTEUR PEILLARD

Licenciée ès Sciences

Elle nous a inculqué le sérieux de la sérologie.

A MADEMOISELLE FRÉDIER

Nous tenons à la remercier pour sa précieuse collaboration. Elle nous a permis de mener à bien les réactions de fixation du complément. Nous garderons le souvenir de sa gentillesse de tous les instants.

A MADEMOISELLE CHALLUT

Rien ne lui est demandé en vain.

A MADEMOISELLE PONS

Nous lui exprimons notre reconnaissance pour la part qu'elle a prise à l'exécution des tableaux. On ne saurait assez la louer pour son amabilité souriante.

A TOUS LES COLLABORATEURS ET COLLABORATRICES
DU LABORATOIRE D'HYGIENE

A MESDEMOISELLES LES INFIRMIERES
DU SERVICE DES CONTAGIEUX
DE L'HOPITAL MILITAIRE DES GENETTES

Elles ont assuré tous les prélèvements. Qu'elles trouvent ici l'expression de notre gratitude.

A MONSIEUR BAZIN

Pour son aimable collaboration.

A MONSIEUR LE MEDECIN-GENERAL GIRAUD

*Professeur Agrégé du Val-de-Grâce
Directeur de l'Ecole du Service de Santé Militaire
et de l'Hôpital Militaire d'Instruction Des Genettes*

A NOS MAITRES DE LA FACULTÉ, DES HOPITAUX CIVILS
ET DE L'HOPITAL MILITAIRE DES GENETTES

A MESSIEURS LES INTERNES DU SERVICE DES CONTAGIEUX
ET DU LABORATOIRE DE L'HOPITAL MILITAIRE
DES GENETTES

A TOUS MES CAMARADES

INTRODUCTION

Le sérum de convalescent et la gamma globuline peuvent assurer la protection des sujets soumis à un contact avec un oreillard et prévenir certaines localisations dont l'orchite en particulier qui est la plus redoutable. Toutefois, les difficultés de récolte des sérums, l'efficacité irrégulière des gamma globulines de tout-venants, enfin les incertitudes qui demeurent sur la valeur des sérums prélevés chez des convalescents eux-mêmes traités par le sérum ou la gamma globuline, limitent considérablement la valeur pratique de la séro-prophylaxie.

Monsieur SOHIER s'étant intéressé depuis plusieurs années à l'immunologie des oreillons, nous a proposé d'effectuer un travail ayant pour but de préciser les modalités suivant lesquelles on pourrait vacciner des sujets adultes afin d'obtenir des sérums et, éventuellement, des gamma-globulines répondant aux besoins de l'immunisation passive.

Nous nous proposons dans une première partie de faire une revue critique des résultats obtenus en séro-prophylaxie avec le sérum convalescent et la gamma globuline.

Dans la seconde partie de notre travail sera effectuée une étude de l'immunisation active contre les oreillons, limitée toutefois au développement des anticorps consécutif à l'injection vaccinale.

Une analyse des faits relatifs à l'injection intra-dermique et à son intérêt pour la recherche des sujets ayant déjà réagi avec le virus, enfin, à son pouvoir de stimuler une élaboration d'anticorps, sera présentée en fin de ce chapitre.

Nous donnons enfin les résultats d'un modeste travail que nous n'avons pu effectuer que grâce à la collaboration du Laboratoire d'Hygiène de la Faculté de Médecine et du Service des Contagieux de l'Hôpital Militaire Des Genettes. Des injections intra-dermiques répétées de vaccin ourlien inactivé ont été pratiquées sur des adultes ; la première injection tenait lieu d'épreuve cutanée d'allergie. Par ailleurs, l'ascension des taux d'anticorps est jugée par la réaction de fixation du complément. Nous nous sommes surtout attachés à préciser dans quelle mesure cette méthode pouvait être utilisée pour obtenir des sérums de titre élevé, et à déterminer s'il était possible de sélectionner des sujets bons producteurs d'anticorps en fonction du résultat du test cutané.

IMMUNISATION PASSIVE DANS LA PRÉVENTION DE LA MALADIE OURLIENNE ET DES PRINCIPALES LOCALISATIONS

A. — LA PROTECTION DES SUJETS SOUMIS A UN CONTACT INFECTANT

LES TRAVAUX DES AUTEURS.

Les promoteurs de l'immunisation passive mise en jeu dans le but de protéger des sujets ayant eu un contact infectant avec un oreillard utilisent le sang total de convalescent ou d'ancien malade (HESS et DEBRÉ). Très rapidement toutefois, le sérum de convalescent lui est substitué, parce qu'il offre sans doute des conditions de conservation plus satisfaisantes. Quelques auteurs injectent du plasma. Il ne semble pas que la gamma globuline ait été largement utilisée dans la prophylaxie des oreillons ; encore faut-il préciser que c'est à la seule gamma globuline standard que l'on a eu recours. Dans la revue générale qui va suivre, les travaux des auteurs seront mentionnés suivant l'ordre chronologique. Mais nous distinguerons les essais effectués avec du sang total, avec du sérum de convalescent, enfin avec le plasma.

Ils figurent, du moins pour l'essentiel, dans le tableau A.

La gamma globuline dans la prévention des oreillons.

Peu de travaux ont été effectués à ce sujet et les auteurs n'ont guère utilisé, pour protéger ces sujets de l'apparition éventuelle de la parotidite ourlienne qu'une solution de gamma-globuline isolée à partir de sang de tout-venant.

TABLEAU A

PROTECTION DES SUJETS APRES UN CONTACT INFECTANT

S A M C	Auteurs	Délai pré- lèv./maladie	Vie injec- tion	Dose ml	Délai/con- tact en j.	Sujets traités âge (ans)	Nombre	Fréq. OR %	% Prot.
S E R I E P L A S M A	DEBRE (1913)	Conv.rec.	I.M.	6 à 8	-	Enfants	20	0	100
	HESS (1915)	10e j.ap. ent.conv. Anc.mal. I à 2 ans	I.M.	6 à 8	-	Enfants 2 à 5	TT: 20 T :	0 37	100
	BARENBERG (1931)	10e j.ap. ent.conv. Adulte OR Enfance	I.M. I.M.	12 12	Dés appa- rition I cas	Enfants I à 3	TT: 44 TT: II T :	15 18 39	85 82
	REGAN (1925)	14e-16e j. après ent. conv.	-	2 ou 4	I à 7	Enfants	TT: 70	1,4	98,6
	TEISSIER (1925)	16e-18e j. après mal.	I.M.	10 ou 20	Epid.depuis 2 mois	Jeunes filles : 6 à 18	TT: 22 T : 15	0 26	100
	DWYER (1925)	Conv.rec.	-	4	Epid.	Ecoliers	TT: 31	0	100
	ODENIUS (1926)	Conv.rec.	-	10 + 10 4 j.ap.	-	Adultes jeunes	-	0	100
	VASQUEZ (1929)	Conv.rec.	S.C.	0,1 à 25		Adultes jeunes	TT:175	11	89
	SKROTSKY (1929)	Conv.rec.	-	5 à 15 suiv.âge	-	Enfants	TT:179 T :125	11 39	98,9
	GUNN (1932)	10e-14e j. ap.défer.	I.M.	5	I à 5	Enfants	TT: 19 T :	0 22,8	100 ^(°)
P L A S M A	ZELIGS (1932)	6 à 32e j. ap.début	I.M.	5	7	Enfants et adoles. 10 à 18	TT: 44	0	100
	THALHIMER (1939)	Conv.rec.	I.M.	20	-	Gds enf. et adoles.	TT: 61	1,6	98,4
	KUTSCHER (1940)	1e OR:1mois 2e OR:3 ans 3e OR:10ans	I.M.	8 à 10	4	Enfants Adolesc. Adultes	TT: 51	1,7	98,3
	LYDAY (1941)	I à 6 sem. ap.fin de parotidite	-	10	I à 5	Enfants + 99 adultes	TT: 86 T : 75	12,7 21,3	87,3 ^(°°)
	LEVINSON	Conv.rec.	-	20		Adultes	T :157	8	92
	BEESON (1944)	7 à 8 sem. ap.début	I.V.	4 à 6 + 8 (16ej. -2p)		Adultes jeunes	TT:147 T : 62	7,5 6	92,5 ^(°°°) 9,7
(°) Trois sujets présentent maladie après ré-exposition. (°°) Six échecs sur onze par ré-exposition. (°°°) 44,7 % d'hépatites infectieuses. TT : Sujet traité. - T : Sujet témoin. - Conv. rec. : convalescent récent. - Ent. conv. : entrée en convalescence. - Défer.: défervescence. - Or : Oreillons									

— Dans le tableau ci-dessus :

* Travaux de LYDAY, 6^e colonne, lire quelques au lieu de 99.

* Travaux de BEESON, lire 9,7 dans l'avant-dernière colonne; ne pas tenir compte du chiffre 6.

Les essais de STOKES se soldent par un échec : 50 ml. de gamma-globuline ne portent pas les sujets exposés.

KAUDE injecte par voie intra-musculaire, 0,2 ml/Kg d'une solution à 16 % de gamma-globuline standard à 22.000 sujets mêlés à une épidémie d'oreillons. Sur ces 22.000 sujets traités, on relève 85 cas d'oreillons, soit une fréquence de l'ordre de 0,4 %. Chez 8.000 témoins, 51 cas d'oreillons se manifestent, soit avec une fréquence de 0,6 %. Le même auteur étudie les effets préventifs de la gamma-globuline standard sur les sujets en incubation d'oreillons : 118 sujets d'âges échelonnés entre 1 et 6 ans reçoivent le produit : 58 sujets âgés de 6 à 10 ans sont gardés comme témoins. Dans ce dernier groupe, les oreillons surviennent avec une fréquence double. Pour l'auteur, cette différence aurait d'autant plus de valeur que, dans le groupe-témoin, il s'agissait d'enfants plus âgés parmi lesquels devait se trouver un plus grand nombre de sujets ayant déjà contracté la maladie et présentant par conséquent un degré d'immunisation plus élevé.

DISCUSSION DES ESSAIS DE PROTECTION DES SUJETS SOUMIS A UN CONTACT INFECTANT PAR LE SANG DE CONVALESCENT ET SES DERIVES

La valeur prophylactique du sang ou du sérum de convalescent.

Une vue d'ensemble des travaux publiés suffit à apporter la certitude que l'injection de sang ou de sérum de convalescent protège la grande majorité des sujets exposés à la maladie. Si l'efficacité de la séro-prophylaxie est mesurée par le degré de protection obtenu par les chercheurs, il apparaît que la moyenne des résultats se situe entre 98 et 100 %.

La valeur protectrice du sang ou du sérum de convalescent est donc incontestable et la plupart des auteurs s'accordent pour reconnaître l'efficacité de cette méthode de prophylaxie de la maladie. Toutefois, on notera que la protection obtenue n'atteint pas un degré absolu ; certains auteurs publient par ailleurs des statistiques moins favorables. Ces constatations nous amènent à penser que l'étude

critique des travaux présente quelque intérêt. Les méthodes utilisées variant d'un auteur à l'autre, les résultats manquant d'uniformité, n'y aurait-il pas lieu de trouver une explication valable aux échecs, de tenter de déterminer la valeur protectrice respective des produits injectés, enfin de rechercher les conditions à respecter pour atteindre à la meilleure protection ?

a) *Conditions du prélèvement du sang ou du sérum de convalescent.*

Dans le souci d'obtenir des sérums possédant un titre élevé d'anticorps, les auteurs précisent le temps écoulé entre la maladie et la date du prélèvement effectué chez les convalescents. Pour la plupart, le calcul en est fait à partir de l'entrée en convalescence, cependant que d'autres choisissent comme repère soit la disparition complète de la tuméfaction quotidienne, soit le premier jour de l'apyrexie.

Une remarque s'impose : les repères sont mal précisés. On ne saurait en effet clairement définir la signification du terme d'« entrée en convalescence » et l'apyrexie, comme la disparition de la parotidite, est un phénomène variable, quant à l'époque où il se produit, d'un oreillard à l'autre.

D'une manière générale, les auteurs effectuent le prélèvement du 10^e au 20^e jour après l'entrée en convalescence. Mais, d'après LYDAY, ZELIGS, KUTSCHER, la récolte des sérums peut s'effectuer beaucoup plus tard. DE LAVERGNE et FLORENTIN, s'appuyant sur des observations cliniques d'orchites apparues tardivement et de parotidites récidivantes pour affirmer que, chez ces sujets, l'immunité faisait encore défaut à une période tardive, recommandent de saigner les donneurs entre le 25^e et le 30^e jour de la maladie. En fait, le manque d'unité de vue trouve une explication dans le fait qu'il s'agit d'une détermination toute empirique. La sérologie se devait de préciser, à partir de données scientifiques, la période à laquelle le taux d'anticorps atteint un maximum.

Après les travaux d'ENDERS, SOHIER, HENLE, on peut affirmer que les différents types d'anticorps : fixant le compléments, inhibants de l'hémagglutination, neuralisants, ont leur titre le plus élevé au 21^e jour à compter du début de la parotidite. Il apparaît que le prélèvement doit s'effectuer chez les donneurs trois semaines après l'apparition de la parotidite (1).

(1) Une étude plus approfondie des anticorps suivant l'infection ourlienne est présentée dans la deuxième partie de notre travail.

b) *Délais permis entre le contact infectant et l'injection.*

Il peut être intéressant de déterminer le délai à respecter entre le contact infectant et l'injection prophylactique destinée à obtenir une protection satisfaisante.

BARENBERG et OSTROFF, LYDAY, BEESON publient chacun une statistique moins favorable que les autres chercheurs. Or ces auteurs décident l'injection de sang ou de sérum de convalescent dans des collectivités de sujets exposés à une épidémie d'oreillons depuis plusieurs semaines. L'échec de la séro-prophylaxie serait alors tout relatif, l'incubation étant trop avancée pour permettre la protection. Toutefois, à la lumière des résultats obtenus par REGAN et ZELIGS, il semble que l'injection puisse se faire dans un délai variant de 1 à 7 jours après le contact, sans que le degré d'efficacité de la méthode en soit apparemment modifié.

c) *La voie d'injection. Doses.*

Les conditions du prélèvement et le délai d'injection maintenant précisés, il convient de déterminer quelle est la dose à injecter suivant que les sujets à protéger sont des enfants ou des adultes et que l'on dispose de sérum ou de sang total de convalescent.

VASQUEZ utilise des doses faibles de sérum de convalescent chez des adultes et relève de nombreux échecs. BEESON, enfin, obtient des résultats bien peu satisfaisants avec une quantité de plasma de convalescent variant de 4 à 8 ml. Par contre, des essais de protection satisfaisants sont réalisés avec des doses de sérum de convalescent comprises entre 10 et 20 ml. injectées à des adolescents et à des adultes. Pour les enfants cependant, des doses beaucoup moins importantes donnent toute satisfaction à REGAN, DWYER, SKROTSKY et ZELIGS. Il semble donc qu'on puisse atteindre de bons résultats en utilisant la formule classique de 1 ml. par année d'âge pour les enfants et 20 ml. pour les adultes.

Le sang total de convalescent semble avoir été par ailleurs injecté à des doses doubles. En outre, si le sérum de convalescent peut, sans inconvénient, être injecté par l'une ou l'autre voie, sous-cutanée ou intra-musculaire, la seule voie intra-musculaire doit être utilisée pour l'injection de sang total.

d) *Le problème des ré-expositions.*

L'étude des travaux de GUNN et LYDAY révèle qu'un certain nombre d'échecs de la séro-prophylaxie peuvent être imputés à une ré-exposition des sujets à la maladie dans un certain délai postérieur à l'injection prophylactique.

GUNN note, en effet, que trois sujets apparemment protégés dans un premier temps contractent respectivement la maladie au 31^e, 43^e, 83^e jour suivant l'injection de sérum de convalescent ; dans tous les cas, un nouveau contact avec des oreillards avait pu être établi. Pour LYDAY, sur 11 sujets qui contractèrent la maladie malgré l'injection de sérum, 6 échecs peuvent être inscrits au compte d'une ré-infection. Il apparaît que la protection conférée par le sérum de convalescent, pour être réelle, n'en demeure pas moins brève et transitoire. Suivant les travaux publiés, elle ne semble guère se prolonger au-delà d'une période de deux semaines après l'injection. Cette notion entraîne une sanction pratique : une ré-exposition à la maladie doit être immédiatement suivie d'une nouvelle injection de sérum à la même dose et dans les mêmes conditions que lors du premier contact. Plus simplement, l'isolement d'un sujet après une première injection de sérum de convalescent est recommandé.

La valeur prophylactique du sang ou du sérum d'ancien malade

HESS utilise le sang d'adultes ayant présenté la maladie un ou deux ans auparavant et obtient un résultat aussi satisfaisant qu'avec le sang de convalescent récent.

KUTSCHER souligne d'autre part l'efficacité d'un mélange à volume égal de 3 sérums, l'un de convalescent récent, les deux autres ayant été prélevés respectivement 3 et 10 ans après la maladie.

Toutefois, BARENBERG et OSTROFF notent que la fréquence des oreillons dans un petit groupe d'enfants recevant du sang total d'adulte dont les oreillons remontent à l'enfance, est un peu plus élevée que pour les enfants traités avec du sérum de convalescent.

Certes, l'efficacité du sang ou du sérum d'ancien malade ne saurait être mise en doute à partir de ces seules données. Il semble que les

travaux récents peuvent fournir une base scientifique à la discussion. Les réactions sérologiques montrent qu'un taux élevé des différents anticorps est développé par l'affection ourlienne. Le maximum est atteint en 3 semaines, puis, pendant quelques mois, des titrages d'anticorps précisent que les sérums gardent un taux significatif. Cependant, les anticorps vont disparaître progressivement au cours des années suivant la maladie ; ils peuvent subsister mais à des taux très faibles et même disparaître.

Il ne semble donc pas qu'un sérum d'ancien malade doive être actuellement utilisé sans qu'un titrage des anticorps fixant le complément ait révélé un taux significatif au moins égal à 1/64 (1). R. SOHIER a d'ailleurs montré que la réaction de fixation du complément, effectuée sur des sérums d'anciens malades, ne mettait en évidence que des taux très faibles.

Valeur prophylactique de la gamma globuline.

Dans les travaux publiés, seule la gamma-globuline standard a été utilisée. Les résultats obtenus par KAUDE et STOCKES apparaissent bien incertains. Les travaux d'ENDERS avaient pourtant mis en relief la concentration élevée des anticorps fixant le complément de la gamma-globuline standard. Il semble bien qu'elle n'a pas donné les résultats que l'on attendait d'elle en se fondant sur les données de la sérologie. On ne saurait toutefois passer sous silence la publication de BRUTON (1952) décrivant le premier cas d'agamma-globulinémie chez un enfant de 8 ans. Depuis l'âge de 4 ans et demi, il avait présenté 19 épisodes infectieux sévères (10 hémocultures positives, le plus souvent à pneumocoques) et 3 parotidites ourliennes. L'administration mensuelle de sérums globuliniques humains contenant 3,2 gr. de gamma-globuline standard permet de maintenir l'enfant en bonne santé. D'autres cas ont été publiés depuis.

(1) Pour R. SOHIER, un sérum de convalescent doit avoir ce titre pour être utilisé valablement en prophylaxie.

TABLEAU B

PREVENTION DE L'ORCHITE OURLIENNE

S E R U M	Auteurs	Délai pré-	Voie	Dose	Délai/début	Sujets : TT	Nombre	%
		lèv/maladie	Injec- tion	ml	Parotidite	et T : nombre	orchites	orchites
S E R U M	TEISSIER (1925)	I6e-I8e j. après Ent. en conv.	S.C. et I.M.	20 puis 40	I à 5	TT : 172 T : 176	I2 41	6,93 23,29
	DE LAVERGNE (1925)	I15e-25e j. après mal.	-	10 ou 15 ou 20	I à 3	TT : 113 T : 107	5 25	4 24
				20	I à 3	TT : 28	0	0
	ODENIUS (1926)	-	-	20	I	TT : 28 T : 52	I 5	5,5 9,5
	IVERSEN (1930)	APYREXIE depuis I semaine	I.M.	40	I	TT : 56 T : 56	II 16	20 29
	HINCKLEY (1937)	-	-	-	-	TT : 23 T : 55	-	I3 40
	BALLEY (1942)	3 sem. (°) env. après début	I.M.	10 à 20	I à 3	TT : 183 T : 551	28 110	15,3 19,9
		Conv. orchite Conv. O.R. simple				TT : 48 TT : 135	2 26	4,2 19,2
	HAEREM (1943)	Conv. orchite	I.M.	10	-	TT : 100 T : 100	30 27	30 27
	RAMSAR (1946)	3 à 6 sem. après dé- but conv.	I.V.	40	I	TT : 86 T : 163	14 47	16,27 28,83
GAMMA-GLOBULINE	CANDEL (1945)	normal.	I.V.	100		TT : 30	6	20
	GELLIS (1944)	Glob. de conv. I à 3 mois	I.M.	20	I	TT : 51 T : 51	4 14	7,8 27,4
		Glob. norm.	I.M.	50	I	TT : 67 T : 67	14 18	20,9 26,8
	CANDEL (1946)	Glob. norm.	I.M.	25	I	TT : 39 T : 39	II II	28 28
		Glob. norm.	I.M.	50	I	TT : 47 T : 47	12 22	25 47

(°) Sérum non mélangé.
Voir Légende : Tableau précédent.

B. — LA PREVENTION DES LOCALISATIONS EXTRA-PAROTIDIENNES

L'étude des travaux publiés met en évidence le fait que les auteurs se sont attachés essentiellement au problème de la prévention de l'orché-épidydymite chez les oreillards. La fréquence de cette localisation, l'angoissante éventualité d'une stérilité qu'implique son apparition explique l'importance des essais de prophylaxie qu'elle a suscités. Par contre, la protection des malades contre les localisations méningées n'a que rarement retenu l'attention des chercheurs. Des essais de prophylaxie récents ont été effectués à partir de la gamma-globuline de convalescent. Les données essentielles des publications figurent dans le tableau B.

DISCUSSION DE LA PROPHYLAXIE DES LOCALISATIONS EXTRA-PAROTIDIENNES PAR LE SERUM DE CONVALESCENT ET SES DERIVES

La prévention des localisations méningées.

L'orchite et les réactions méningées ont seules, semble-t-il, retenu l'attention des auteurs. La prévention des localisations méningées par l'immunisation passive a été toutefois peu étudiée. TEISSIER, DE LAVERGNE et RAMBAR ont comparé cependant la fréquence des réactions méningées chez les sujets traités et les oreillards témoins. Ils en arrivent, du reste, à des conclusions différentes. Pour RAMBAR et TEISSIER, les réactions méningées se manifestent dans la même proportion au sein des deux groupes considérés. Par contre, DE LAVERGNE conclut à une diminution de fréquence des localisations dénombrées cliniquement chez les oreillards recevant du sérum de convalescent. Il paraît difficile d'apporter une conclusion après examen de ces seuls résultats.

LA PRÉVENTION DE L'ORCHITE.

a) *Le sérum de convalescent.*

Un défaut d'homogénéité dans les résultats obtenus est la première constatation qui s'impose après un examen d'ensemble des travaux publiés. C'est ainsi que TEISSIER, DE LAVERGNE, HINCKLEY notent des résultats excellents. Pour ces auteurs, l'efficacité du sérum de convalescent semble largement prouvé par une diminution notable de la fréquence de l'orchite chez les sujets traités, comparée à celle relevée chez les oreillards-témoins. D'autres essais apparaissent comme moins satisfaisants, mais restent toutefois en faveur d'une action préventive appréciable du sérum de convalescent. Ce sont les essais d'ODENIUS, d'IVERSEN et surtout de RAMBAR. Par contre, BAILEY et HAEREM concluent à l'inefficacité de la méthode.

Toutefois, il apparaît, à la lumière des résultats obtenus par la plupart des chercheurs, que l'utilisation de sérum de convalescent dans la prévention de l'orchite demeure une méthode de valeur certaine, mais elle ne confère qu'une protection relative.

Une étude comparative des résultats obtenus garde cependant un caractère quelque peu artificiel. On sait que la fréquence de l'orchite est essentiellement variable suivant les épidémies. Au cours d'une même épidémie, suivant la période considérée, elle peut varier encore considérablement.

Il est à remarquer également que les auteurs n'injectent pas une dose équivalente de sérum et le prélèvement n'est pas effectué à la même période de la maladie. De plus, le seul critère pour juger de l'efficacité du sérum de convalescent est un critère clinique. Si l'orchite n'apparaît pas, le résultat est jugé satisfaisant ; si elle se manifeste, on considère cette éventualité comme un échec. Cette façon d'interpréter les résultats, si elle est simple et non sans intérêt, n'en est pas moins insuffisante et contestable : elle manque à coup sûr d'objectivité. Peut-être conviendrait-il de vérifier si l'utilisation du sérum de convalescent peut diminuer le nombre des testicules atteints et surtout d'examiner les suites à long terme chez les sujets présentant une orchite malgré l'injection prophylactique.

Conditions pour obtenir une bonne protection.

Comme dans le cas de la prévention de la maladie chez les sujets soumis à un contact infectant, il apparaît indispensable de ne prélever le sérum des donneurs convalescents qu'à partir du vingt et unième jour, suivant le début de la parotidite. Une dose élevée est indispensable : 20 ml. au minimum et, semble-t-il, 40 ml. de préférence. Il est nécessaire d'agir par voie intra-musculaire pour assurer la résorption d'un volume important de sérum.

Il convient de pratiquer l'injection le plus précocement possible après l'apparition des premiers symptômes de la maladie. Toutefois, TEISSIER enregistre de bons résultats chez les oreillards dont le traitement fut institué dans les 5 premiers jours suivant la parotidite.

Le problème de la valeur des sérums de convalescents d'orchite.

TEISSIER avait déjà fait remarquer que le sérum d'un ancien orchitique ne semblait pas posséder de pouvoir protecteur. Estimant que l'apparition de l'orchite retardait l'immunité, l'auteur conseillait de ne pas effectuer le prélèvement de sérums chez le convalescent d'orchite ou tout au moins, de le différer pendant 7 à 8 jours.

Dans leurs premières tentatives, BAILEY et HAEREM estiment, en revanche, que le sérum d'orchitique convalescent posséderait, d'après les résultats obtenus, un pouvoir spécifique de protection contre l'orchite. L'année suivante, les résultats obtenus par HAEREM infirment d'ailleurs cette hypothèse. Un travail récent de HABEL (1952) transpose le problème sur le plan objectif de la sérologie. On peut affirmer, sur la base des titrages en fixation du complément et en neutralisation, que l'ascension des anticorps se produit plus tardivement et s'effectue plus lentement chez les orchitiques que chez les oreillards présentant une parotidite simple. Encore convient-il d'ajouter qu'au quinzième jour de la maladie les taux d'anticorps sont comparables dans les deux catégories de sujets. Si cette notion nouvelle ne peut expliquer entièrement les échecs de HAEREM, du moins une confirmation scientifique est apportée pour une part aux constatations empiriques de TEISSIER.

b) *Valeur préventive du plasma de sujet dit normal.*

La conclusion de CANDEL se suffit à elle-même. Le plasma du sujet dit normal, même à la dose de 100 ml., n'influence nullement la fréquence de l'orchite.

c) *La valeur de la gamma-globuline dans la prophylaxie de l'orchite.*

Les travaux de GELLIS et de ses collaborateurs confèrent à la gamma-globuline de convalescent injectée à la dose de 20 ml. une valeur indiscutable. Les mêmes auteurs constatent qu'on ne saurait espérer une quelconque efficacité de la gamma-globuline standard injectée à la dose de 50 ml. Toutefois, il est à noter que CANDEL exprime l'opinion contraire en utilisant la même quantité d'une gamma-globuline standard habituellement réservée à la prévention de la rougeole. Une concentration différente des anticorps dans les deux préparations pourrait peut-être expliquer les conclusions divergentes des deux auteurs. On ne saurait cependant espérer des résultats satisfaisants de l'utilisation de la gamma-globuline standard.

C. — ESSAIS CURATIFS AVEC LE SANG DE CONVALESCENT ET SES DERIVES

Une revue générale de l'utilisation du sang de convalescent et de ses dérivés dans la prévention des oreillons et de leurs localisations extra-parotidiennes ne saurait être complète s'il n'était pas fait mention des essais thérapeutiques entrepris par de nombreux chercheurs.

Tout d'abord, les essais de traitement non spécifique de SALVANESCHI (1917), qui estime que l'injection de 1.000 unités de sérum antidiphthérique influence favorablement l'évolution de l'orchite (moindre durée de la tuméfaction testiculaire, chute rapide de la température). Elle aurait, par ailleurs, un pouvoir protecteur contre l'apparition même de l'orchite. Si la statistique publiée paraît être en accord avec les conclusions émises, il reste que, l'auteur ne se ménageant pas une étude de la fréquence de l'orchite chez des sujets non traités, son hypothèse ne peut guère être prise en considération.

Les travaux de BONNAMOUR et BARDIN (1920), utilisant 20 ml. de sérum antidiphthérique, tombent sous le coup des mêmes critiques. A ces travaux de thérapeutique non spécifique de l'orchite font suite des essais effectués en utilisant du sang ou du sérum de convalescent.

ZOELLER (1923), DE LAVERGNE et FLORENTIN (1925) appliquent le sérum de convalescent au traitement de l'orchite. Leurs conclusions sont concordantes : aucun effet thérapeutique spécifique n'est à attendre de cette technique. Si, d'après ZOELLER, un effet analgésique considérable est constaté, il ne peut-être que d'ordre protéino-thérapeutique. ZOELLER estime, d'autre part, que les travaux de SALVANESCHI doivent être jugés de ce point de vue. Aucune influence, par contre, ne se manifeste tant sur les signes généraux que sur l'état local.

DUCAMP (1926) réalise des essais d'immuno-transfusion chez 3 sujets atteints d'orchite, au début de l'évolution de la maladie. Les malades reçoivent respectivement 300-100 et 300 ml. de sang de convalescent récent d'orchite. Pour les 3 cas étudiés, la température revient à la normale dès le deuxième jour. L'effet analgésique est net dès les premières vingt-quatre heures et une guérison complète et définitive est obtenue dans les 3 jours.

METZULESCU (1930) emploie le sang et le sérum de convalescent d'oreillons dans le traitement de 3 méningites et de 5 orchites. Du sérum ou du sang prélevés à la troisième semaine de la maladie est injecté à la dose moyenne de 20 ml., cette dose étant répétée quotidiennement aussi longtemps que le sujet reste fébrile. Les signes méningés et la tuméfaction parotidienne disparaissent en 3 jours ; des résultats comparables auraient été obtenus dans le traitement des orchites.

A la suite de GRADWOHL, les auteurs américains utilisent des quantités importantes de plasma de sujet normal, qu'ils injectent par voie intra-veineuse dès que l'orchite est constatée. RAMBAR (1944), traitant 2 cas, et SMITH (1945), traitant 5 cas, observent des résultats similaires : chute brusque de la température dans les 24 heures suivant l'injection de 500 ml. de plasma à des orchitiques. Toutefois, en 1946, RAMBAR reprend son étude sur une plus grande échelle. Il élimine de son champ d'observation les orchitiques non fébriles puisqu'aussi bien c'est sur la température que semble se manifester

l'effet majeur du plasma. Les résultats permettent à l'auteur de conclure que le sérum de convalescent ou le plasma normal méritent, certes, d'être considérés comme moyens curatifs de l'orchite ourlienne, mais leur valeur ne peut être, dans ce domaine, établie de manière définitive.

ODESSKY (1953) publie l'observation d'un enfant ayant présenté une méningo-encéphalite ourlienne et qui fut traité au quatrième jour de l'affection par la gamma-globuline de convalescent, à raison de 0,3 ml./kg. Ce malade reçut 5 injections par voie intra-musculaire, à raison de deux par jour. A la troisième injection, la température atteint un maximum pour décroître par la suite régulièrement jusqu'à l'apyrexie qui est atteinte au sixième jour après le début du traitement. Au deuxième jour, la raideur de la nuque a disparue ; une paralysie faciale esquissée au troisième jour s'efface au cinquième jour en même temps que la tuméfaction parotidienne. Dans les mois qui suivirent des examens successifs ne révélèrent aucune séquelle d'ordre neurologique ou psychique.

En conclusion, les auteurs estiment que la rapidité d'une évolution favorable, l'absence de séquelles plaident en faveur de la valeur curative de la gamma-globuline de convalescent.

D. — LES LIMITES ET LES INCONVENIENTS DE LA SERO-PROPHYLAXIE

Si l'on menait la discussion sur un plan purement théorique, il apparaîtrait que la pratique de l'immunisation passive dont l'efficacité est fondée sur la récolte de sérum de convalescent tend, par son principe même, à stériliser cette source d'anticorps. Ce point de vue exprimé, nous laisserons là ces considérations d'un ordre quelque peu « philosophique » pour revenir dans le domaine de la pratique.

■ *Les constatations de de Lavergne et Florentin.*

Les auteurs injectent, ainsi qu'il l'a été précisé, du sérum de convalescent à des oreillardards en vue de les protéger des localisations redoutables de la maladie. Ils disposent d'un lot de sérum A prélevé chez des oreillardards non traités préventivement et d'un lot B

obtenu à partir de sujets ayant présenté la maladie malgré l'injection prophylactique. L'injection de sérum A à des oreillards paraît assurer un degré de protection satisfaisant. Par contre, parmi les 17 sujets traités par le sérum B, on relève 7 orchites (fréquence : 42 %) et 3 réactions méningées. En quelque sorte, presque tous les sujets recevant le sérum B présentent une localisation extra-parotidienne.

A partir de ces constatations, DE LAVERGNE et FLORENTIN concluent que le sérum d'oreillard ayant reçu à titre prophylactique du sérum de convalescent est non seulement inefficace pour protéger les malades contre les localisations extra-parotidiennes, mais encore favoriserait leur apparition. Par ailleurs, ces auteurs pensent consolider leur hypothèse en ajoutant que le sérum des oreillards traités par le sérum B a la même valeur de protection que le sérum A.

Bien qu'impressionnante, la statistique de DE LAVERGNE n'en a pas moins le défaut de porter sur un nombre de cas trop restreint. De plus, elle se fonde uniquement sur des données empiriques, à savoir le décompte des orchites et des réactions méningées cliniques. R. SOHIER a eu le mérite de reprendre cette étude et de la rendre en quelque sorte possible en situant ses recherches non plus sur le plan clinique, mais dans le cadre de la sérologie.

Les taux d'anticorps révélés par la réaction de fixation du complément et d'inhibition de l'hémagglutination sont comparés chez les oreillards traités par 20 ml. de sérum de convalescent et chez les malades non traités (1).

Les auteurs concluent que la pratique de réactions sérologiques ne fait pas apparaître de différence significative, dans le taux moyen des anticorps, ils estiment qu'une expérimentation chez l'animal serait plus probante.

■ *Les difficultés techniques.*

La sélection des donneurs et la récolte des sérums sont soumises à trop d'exigences pour qu'une quantité suffisante de sérum soit collectée. On sait, en effet, que seuls les sérums de convalescents

(1) Ce travail a fait l'objet d'un paragraphe dans la thèse de Mme ESSER, Lyon, 1952.

récents sont utilisables, que le prélèvement ne peut être effectué raisonnablement que chez des adultes alors que la maladie est fréquente chez les enfants. En outre, les sujets en mauvais état général à l'issue de la maladie ne peuvent être mis à contribution. Enfin, pour obtenir toutes les garanties de sécurité, les sujets tuberculeux et syphilitiques doivent être soigneusement dépistés. Même s'il est peu probable que ces maladies puissent se transmettre par l'injection d'un sérum préparé à l'avance et conservé, elles n'en exigent pas moins des techniques de contrôle radiologiques, bactériologiques et sérologiques. Il apparaît aussi que la collecte et la préparation d'un stock suffisant de sérum de convalescent requièrent des services compétents, un personnel spécialisé et l'organisation technique d'un centre de Séroprophylaxie.

■ *Le danger de l'hépatite infectieuse.*

Malgré ces dispositions, l'injection d'un sérum de convalescent n'offre encore qu'une sécurité relative. Il reste, en effet, l'éventualité toujours possible de l'ictère.

BEESON (1944) utilise un mélange de plasma de convalescent prélevé chez 11 sujets apparemment en bonne santé et n'ayant pas présenté d'ictère dans les années précédentes. Il constate l'apparition de 44,7 % d'ictères chez les 266 sujets traités.

NEEFE et MILLER (1944) notent l'apparition d'un ictère plus de 2 mois après l'injection d'un mélange de plasma de convalescent d'oreillons. Aucun des donneurs n'avait présenté d'ictère.

LODMELL (1951) rapporte le cas d'un adulte qui présenta, 3 mois après l'injection d'un mélange de sérum de convalescent d'oreillons, des signes d'hépatite infectieuse avec ictère. Ce sérum avait été préalablement traité par les radiations ultra-violettes.

Ainsi, il apparaît indispensable de refuser le sérum de tout donneur ayant présenté un ictère dans les années précédant le prélèvement. Plus simplement, et pour plus de sûreté, il faut écarter systématiquement tout ancien ictérique. De même, si le mélange des sérums est nécessaire, il ne doit être effectué que pour un nombre peu élevé de sérums (3 habituellement et 4 au maximum). Ainsi, au cas où le mélange contiendrait le virus, ses dommages seraient considérablement limités.

CONCLUSION SUR LA VALEUR DE LA SERO-PROPHYLAXIE DANS LES OREILLONS

L'étude et la discussion des résultats obtenus permettent d'énoncer cette conclusion : certaines conditions étant respectées, le sérum et la gamma-globuline se révèlent efficaces dans la prophylaxie des oreillons. Toutefois, leur préparation à partir du sang de convalescent demeure un impératif ; l'injection de sérum de convalescent et de ses dérivés a permis d'excellents résultats dans la protection des sujets soumis à un contage ; les essais effectués en vue de prévenir la localisation testiculaire du virus, une fois la parotidite déclarée, sont pour le moins satisfaisants. Par contre, on ne saurait attribuer une valeur de protection au plasma et à la gamma-globuline préparés à partir d'un sang de sujet dit normal.

La séro-prophylaxie soumise à ses nombreuses contingences nous apparaît donc, en définitive, comme une méthode limitée à la protection d'un petit nombre de sujets. L'injection de sérum de convalescent trouve, en effet, ses meilleures indications sur un plan individuel : protection d'adultes exposés en milieu familial, au contact d'enfants présentant les oreillons, prévention de la maladie chez des enfants en mauvais état général. A la rigueur, elle est encore adaptée à la prophylaxie de la maladie au sein d'une petite collectivité où sévit une épidémie.

Des perfectionnements pourraient, semble-t-il, élargir le cadre de possibilités offertes à la séro-prophylaxie.

Une sélection plus rigoureuse des sérums de convalescents est pour le moins possible actuellement sur la base d'un titrage des anticorps en fixation de complément. En outre, une épreuve cutanée d'allergie pratiquée chez tous les sujets exposés peut permettre de préciser les indications de l'injection préventive. Une économie importante de sérum pourrait être réalisée, car seuls les sujets n'ayant pas présenté la maladie dans le passé et dont l'intra-dermo-réaction est négative

seraient traités. Enfin, à la lumière des travaux publiés dans la dernière décade, la préparation de sérums possédant un titre élevé d'anticorps comparable ou même supérieur à celui d'un mélange de sérums de convalescent, paraît possible au moyen de la vaccination de sujets sélectionnés. Un plus grand nombre de sujets pourraient, par ce moyen, bénéficier de la séro-prophylaxie.

L'IMMUNISATION ACTIVE

(Stimulation des anticorps sériques)

LE TEST CUTANÉ D'ALLERGIE

Le début de la phase scientifique des recherches sur les oreillons est relativement récent. En effet, il faut attendre l'isolement d'un virus filtrable — agent étiologique de la maladie — par JOHNSON et GOODPASTURE, en 1934, pour que soit permise l'étude expérimentale des oreillons. De nombreux travaux ont été publiés depuis une vingtaine d'années. A la faveur de ces recherches, des acquisitions importantes ont été réalisées dans le domaine de l'immunologie des oreillons.

Les techniques sérologiques de fixation du complément, d'inhibition de l'hémagglutination, enfin de neutralisation du virus cultivé sur œuf ont conduit à des connaissances précises sur les anticorps développés dans les oreillons.

Une épreuve cutanée d'allergie a été appliquée à la détermination de l'immunité ou de la réceptivité. Enfin, de nombreux vaccins ont été utilisés et leur efficacité jugée par les réactions sérologiques et la résistance des sujets vaccinés à l'infection.

A) LES TRAVAUX DES AUTEURS.

Dans un souci de clarté, nous avons pensé mener une étude séparée des notions acquises dans chacune de ces directions. A la réflexion, une pareille division paraît artificielle. Une vue d'ensemble des travaux effectués dans un but apparemment distinct, décèle finalement une seule et même intention commune à tous les chercheurs: la prévention des oreillons. Nous avons préféré résumer l'essentiel des publications dans l'ordre chronologique. Si l'exposé risque d'en paraître confus, peut-être donnera-t-il un reflet plus fidèle de l'évolution des idées.

En fin de chapitre, nous tenterons de faire apparaître l'intérêt des principales acquisitions dans le domaine de l'immunologie des oreillons.

ENDERS (1943) étudie le développement des anticorps fixant le complément chez des singes infectés expérimentalement. De plus, le virus contenu dans les parotides infectées de singe, inactivé par la chaleur et dilué, est injecté par voie intra-dermique dans le but de déterminer, par la recherche d'une allergie cutanée, si le sujet est immun ou réceptif. Les résultats sont satisfaisants : les sujets ayant présenté les oreillons dans le passé ont tous une épreuve d'allergie cutanée positive qui se manifeste sous la forme d'un érythème de 1 à 3 cm, apparaissant dans les 24-48 heures. Par contre, 50 % des sujets sans antécédents ourliens ont cependant une intra-dermo-réaction positive.

ENDERS, COHEN, KANE, LEVENS (1945) tentent, par l'injection parentérale d'une suspension virale inactivée par le formol, d'immuniser activement des singes réceptifs. Les auteurs notent une ascension significative du taux des anticorps.

ENDERS, COHEN, KANE (1945) reprennent l'étude du test cutané. La grande majorité des tests cutanés positifs correspondent à une fixation du complément positive. Les auteurs font remarquer, toutefois, que les résultats des deux tests ne sont pas entièrement parallèles. Des essais de vaccination sont présentés dans cette étude, et, à la faveur des résultats obtenus, ENDERS émet l'opinion que l'injection de vaccin inactivé, bien que faiblement antigénique, est incapable de produire « *de novo* » des anticorps.

HABEL (1945) réussit la culture du virus ourlien sur œuf embryonné incubé. Comparant les résultats obtenus en pratiquant l'épreuve cutanée, d'une part avec l'antigène parotidien, d'autre part avec un antigène préparé à partir des liquides infectés d'embryons de poulets, il conclut à une concordance satisfaisante des deux méthodes. En outre, une réaction de neutralisation du virus « *in vivo* » est réalisée.

La publication de HABEL marque une date importante : le test cutané, les réactions de fixation du complément et d'inhibition de l'hémagglutination vont pouvoir être pratiquées sur une grande échelle. Leurs résultats, comparés à ceux obtenus par la réaction de neutralisation, détectant, d'après HABEL, les véritables anticorps protecteurs,

vont permettre d'aboutir à une connaissance plus précise de l'immunologie des oreillons.

HABEL (1946) vaccine des singes avec un antigène viral inactivé et met à l'épreuve l'immunité ainsi acquise en soumettant les animaux à l'injection expérimentale. Les vaccins sont préparés à partir du sac du jaune et des liquides d'œufs embryonnés infectés. La résistance au virus des animaux vaccinés est vérifiée d'après 3 critères :

a) l'absence de tuméfaction parotidienne suivant l'inoculation directe dans le canal de Stenon d'une suspension virale active ;

b) l'ascension consécutive à la vaccination du taux des anticorps fixant le complément et neutralisants dans le sérum des animaux. Les deux types d'anticorps furent amenés à des taux comparables à ceux que l'on trouve chez des animaux convalescents ;

b) L'ascension enfin des anticorps neutralisants à la suite de l'injection expérimentale. Elle fut du même ordre que celle observée chez des singes ayant déjà présenté une affection spontanée et soumis ultérieurement à la même épreuve.

Remarque importante : Si le vaccin est mis en suspension dans de l'huile minérale ou dans de l'huile d'arachide contenant 4 % de cire d'abeille, l'effet antigénique est supérieur à celui obtenu par le même vaccin laissé en solution saline.

ENDERS, KANE, MARIS, STOKES (1946) apportent une contribution importante à l'étude de l'épreuve cutanée d'allergie. Ils utilisent un antigène préparé à partir de sac amniotique d'embryons de poulets infectés. Mais ces auteurs effectuent l'essentiel de leurs travaux avec l'antigène de parotide infectée de singe. Comparant le taux d'anticorps fixant le complément dans le sérum des sujets avant et après l'injection intra-dermique, ils concluent que le test cutané possède un pouvoir antigénique et serait capable d'élever la résistance des sujets à l'infection.

BEVERIDGE et LIND (1946) se proposent de vacciner des jeunes gens avec un liquide amniotique et un liquide allantoïque inactivés par le formol à 1 %. L'ascension des anticorps est évaluée par la réaction de neutralisation. Les résultats font apparaître que les titres neutralisants des sérums des sujets vaccinés sont comparables à ceux de sérums de convalescents.

MUNTZ, POWELL, CUBERTSON (1946), publient un travail sur l'inoculation par voie intra-dermique d'un liquide allantoïque infecté, inactivé par la chaleur. Les sujets reçoivent 1/10 ml. par voie intra-dermique (équivalent de 2 unités fixant le complément).

Les résultats de l'intra-dermo-réaction sont confrontés avec les antécédents des sujets et le taux des anticorps fixant le complément de leur sérum avant toute injection. Une concordance satisfaisante est établie entre ces différents critères.

En comparant enfin le taux d'anticorps fixant le complément avant et 4 semaines après l'injection, on note une ascension significative pour la grande majorité des sujets ; 93,5 % des sujets ayant un taux au moins égal à 1/8.

CABASSO, RUEGSEGER, LOOSER, COX étudient le développement des anticorps fixant le complément dans les sérums d'un groupe d'enfants, en réponse à l'injection de vaccin préparé à partir d'un virus cultivé sur œuf.

Les résultats de l'intra-dermo-réaction, confrontés avec les taux d'anticorps fixant le complément, révèlent une étroite concordance : 90 % des sujets ont une intra-dermo-réaction positive ; 84 % de taux significatifs d'anticorps se rangent dans ce groupe ; 10 % des sujets ont une intra-dermo-réaction négative ; 8 % des taux d'anticorps significatifs se rangent dans ce groupe.

L'une ou l'autre technique peuvent être également utilisées pour déterminer la réceptivité des sujets, mais le test cutané se révèle toutefois plus pratique.

Enfin, il apparaît que les différents modes de vaccination employés élèvent considérablement le taux initial des anticorps pour la grande majorité des sujets. Les meilleurs résultats sont obtenus par l'injection sous-cutanée, à 2 semaines d'intervalle, de 0,5 ml. de vaccin.

Mais, d'après CABASSO, il ne peut s'agir d'une immunité induite *de novo*. Tous les sujets, à l'exception de 2, avaient déjà eu un contact avec le virus, révélé soit par l'intra-dermo-réaction, soit par la réaction de fixation du complément.

Pour provoquer l'ascension d'anticorps chez les 2 enfants jugés véritablement réceptifs, une 3^e injection de rappel fut nécessaire, 5 semaines après la 2^e. Pour les auteurs, ce chiffre indique l'opportunité d'injections répétées pour obtenir une protection véritable des sujets réceptifs.

FLORMAN, FISCHER, MOLOSHOK (1950) étudient les résultats de l'épreuve cutanée en regard des antécédents ourliens des sujets et établissent de même une concordance satisfaisante entre l'épreuve cutanée d'allergie et les antécédents des sujets.

HOYT, HEBY, ASTHON, VELDEE (1951) estiment que la récolte des sérums de convalescent, dans un but de séro-prophylaxie, présente de réelles difficultés. Ils se proposent de rechercher si la vaccination de sujets sélectionnés suivant certains critères pourrait conduire à la préparation de sérums, dont le taux d'anticorps égalerait ou même dépasserait celui des sérums de convalescent prélevé sans discrimination sérologique. Des sujets d'âge moyen compris entre 20 et 40 ans sont vaccinés. Un vaccin inactivé des laboratoires LEDERLÉ est injecté à la dose de 0,5 ml. par voie intra-musculaire et la même dose est répétée 2 semaines plus tard. Les sujets sont saignés 4 à 6 semaines après la deuxième injection ; une nouvelle dose de vaccin est alors administrée et, par la suite, aussi longtemps que le sujet demeure dans le groupe d'études, de nouvelles saignées suivies de la même dose de vaccin sont effectuées à un intervalle moyen de l'ordre de 6 à 8 semaines.

Les échantillons de sérum sont titrés en réaction de fixation du complément et en neutralisation. Tout d'abord, les auteurs vérifient ce que des observations antérieures avaient déjà établi, à savoir que l'ascension du taux des anticorps, lorsqu'elle se produit, commence tôt après la vaccination et, ayant atteint un maximum, n'est pas élevée de manière significative par de nouvelles injections.

Dans une deuxième partie de leur étude, ces auteurs comparent le titre moyen des anticorps fixant le complément d'un mélange de sérums de convalescent et celui d'un mélange de sérums prélevés chez des sujets vaccinés (dans l'un comme dans l'autre cas, les sérums de titre inférieur à $1/8$ sont éliminés). Il apparaît que les titres obtenus sont comparables (les titres moyens des 2 mélanges se situent entre le $1/32$ et le $1/40$).

Enfin ces auteurs étudient l'ascension du taux des anticorps consécutive à la vaccination chez des sujets préalablement sélectionnés. Dans ce travail sont éliminés les donneurs dont le titre en fixation de complément est inférieur au $1/8$ avant toute injection. Un titrage effectué révèle que le taux d'anticorps du mélange des sérums des sujets vaccinés est supérieur au titre moyen du mélange des sérums de convalescent et se situe entre le $1/32$ et le $1/64$.

Il apparaît que la préparation de sérums ayant un taux élevé d'anticorps par la vaccination présente de multiples avantages par rapport à la méthode classique de récolte des sérums de convalescent, d'autant plus, ajoutent les auteurs, que 2 lots de sérums, l'un obtenu par le mélange de sérums de convalescent, l'autre par le mélange de sérums de sujets vaccinés et présentant un même titre de 1/32 en fixation du complément, neutralisent respectivement 100 à 1.000 doses de virus à la dilution 1/64.

WHEELER et BENENSON (1951), publient un travail sous le titre : « Critères d'immunité et de réceptivité aux oreillons chez de jeunes adultes ». Les échantillons de sérum sont titrés en fixation du complément. De l'étude comparative des antécédents et du taux d'anticorps dans le sérum avant toute injection, on ne peut déduire qu'une faible concordance. Par contre, une concordance bien plus satisfaisante se dessine si l'on confronte les taux d'anticorps détectés à l'occasion du deuxième prélèvement avec les résultats du premier test cutané. A 55 sujets à antécédents ourliens positifs correspondent 52 sérums ayant un taux significatif d'anticorps en fixation du complément ; ces faits suggèrent, à l'appui de conclusions émises par d'autres auteurs, qu'étant donnée la faible quantité d'antigène injectée et le bref intervalle entre les deux prélèvements, une ascension du taux des anticorps dans le sérum d'un sujet donnant, préalablement à toute injection, une réaction de fixation du complément négative, est comparable à la stimulation des anticorps par une injection de rappel effectuée chez un sujet déjà immunisé. Des antécédents négatifs et l'absence d'allergie cutanée ne sont pas à coup sûr des critères de réceptivité. Suivant WHEELER, il convient de pratiquer chez ces sujets une intradermo-réaction et d'établir le taux des anticorps en fixation du complément dans leur sérum après un délai de 8 jours.

KEMPF, SPAETH, SEAL (1954), publient un travail ayant pour titre : « Prophylaxie de la parotidite épidémique. Réponse des anticorps à l'injection d'antigène à dose variable ».

Un sujet dont les antécédents sont négatifs et la réaction de fixation du complément négative dans son sérum, doit être considéré comme réceptif. Les auteurs se proposent de rechercher, à la suite des travaux de HABEL, démontrant l'efficacité de la vaccination pour diminuer la fréquence de la maladie et des localisations extra-parotidiennes, quel est le potentiel antigénique à injecter aux sujets jugés

réceptifs pour induire une réponse d'anticorps dans leur sérum comparable à celle qui se produit chez des sujets déjà immunisés. Le vaccin utilisé est un liquide allantoïdien infecté, inactivé par les radiations ultra-violettes.

L'étude concerne plus de 700 jeunes marins, dont les antécédents ourliens et le taux des anticorps en fixation de complément dans le sérum avant toute vaccination, sont déterminés. Huit groupes sont constitués, le premier ne recevant qu'une injection de solution saline. A deux autres groupes, on inocule du liquide allantoïque normal (ces sujets auraient constitué un groupe témoin pour le cas où une épidémie se serait déclarée). Enfin, les cinq derniers groupes reçoivent respectivement : 0,3 ml., 0,6 ml., 0,9 ml., 1,2 ml., 1,5 ml. de vaccin par voie sous-cutanée, soit : 48, 96, 144, 192, 240 unités fixant le complément.

Après vaccination, l'étude comparée des taux d'anticorps chez les sujets avouant des antécédents positifs et ceux avouant des antécédents négatifs, révèle des résultats fondamentalement différents. Chez les premiers, le taux des anticorps atteint son maximum dès le 14^e jour, aussi bien avec 144 unités qu'avec 240. Par contre, chez les sujets n'ayant jamais présenté la maladie, du moins de manière apparente, le taux des anticorps n'atteint un maximum qu'au 38^e jour et cette réponse ne s'effectue que si des doses maxima de vaccin, soient 192 à 240 unités, sont injectées. En outre, il apparaît que le taux d'anticorps le plus élevé se développe chez les sujets dont le sérum contenait des anticorps avant toute vaccination. Cette notion avait été déjà mise en évidence par HOYT et ses collaborateurs.

En conclusion, les auteurs estiment que la vaccination à l'aide d'un vaccin inactivé ne peut immuniser les sujets réceptifs que si une dose très élevée de vaccin est injectée, soit, dans les conditions de l'étude, une dose de 192 à 240 unités. Chez les sujets réceptifs, le taux maximum d'anticorps n'est atteint que tardivement, au 28^e jour. Il semble, par ailleurs, que la présence de ces anticorps induits « *de novo* » soit beaucoup plus transitoire que chez les sujets immunisés par infection spontanée.

HENLÉ, STOKES, BURGOON, BASHE, BURGOON, HENLÉ, HUNT (1950) (1). Quatre publications ont été résumées dans ce paragraphe :

Dans une première partie de leurs travaux, les auteurs poursuivent l'étude des « Critères de l'immunité et de la réceptivité ».

Chez un grand nombre de sujets, les antécédents ourliens, les résultats de l'épreuve cutanée et le taux des anticorps en fixation du complément avant toute injection sont déterminés.

Les auteurs notent tout d'abord une concordance satisfaisante entre les antécédents d'une part et les résultats du test cutané et de la réaction de fixation du complément d'autre part. Elle est de l'ordre de 70 à 80 %. L'épreuve d'allergie cutanée est, semble-t-il, en étroite corrélation avec les antécédents ourliens chez les adultes, tandis que le taux d'anticorps fixant le complément révèle une concordance plus satisfaisante chez les enfants et les adolescents. Cependant, une proportion non négligeable de sujets peut avouer des antécédents ourliens positifs et la pratique des épreuves d'immunité se révéler négative.

Pour plus de certitude, les auteurs conseillent, à la suite d'ENDERS, de pratiquer à la fois les deux épreuves d'immunité. Suivant les auteurs, de telles discordances trouveraient une explication : il est possible qu'il se soit agi d'un faux diagnostic positif d'oreillons, d'une diminution progressive des anticorps au-dessous d'un taux non détectable par les réactions sérologiques, enfin, chez certains sujets, et principalement chez les enfants, l'infection ourlienne ne détermine pas obligatoirement l'allergie cutanée. De même, on explique plus aisément une discordance entre des antécédents ourliens négatifs et des épreuves d'immunité positives (test cutané positif et réaction de fixation du complément positive). On sait, en effet, la fréquence élevée des infections inapparentes ou atypiques ; elle est estimée généralement à 30 ou 40 %.

(1) Nous nous devons de signaler que l'ordre chronologique n'a pas été respecté pour les publications qui vont suivre. Il nous est apparu en effet que les travaux de HENLÉ et ses collaborateurs (1950), HABEL (1951), PENTINEN (1954) méritaient une étude particulière. Leur importance tient au nombre des essais effectués, au fait surtout que les auteurs appliquant des méthodes de vaccination à un grand nombre de sujets en étudient l'efficacité en fonction de la résistance à l'infection.

Dans la deuxième partie de leur travail, les auteurs étudient la valeur antigénique du test cutané. Leur recherche est entreprise dans le but de savoir si l'injection de vaccin par voie intra-dermique peut être envisagée comme moyen d'immunisation active.

Ils pratiquent des injections intra-dermiques répétées de vaccin chez des adultes et s'attachent à préciser surtout la réponse d'anticorps chez les sujets qu'on peut considérer comme réceptifs à la suite d'un taux négatif en fixation du complément. Le maximum d'anticorps est atteint à la 2^e semaine et n'est nullement influencé par la 2^e ou 3^e injection. Une faible proportion, soient 46 % de sujets négatifs dans les deux épreuves d'immunité, répondent à l'injection de vaccin par une ascension du taux des anticorps dont le titre moyen reste faible. Cette proportion est bien plus élevée, par contre, chez les sujets présentant une allergie cutanée positive et leur titre moyen d'anticorps s'avère bien supérieur.

À la suite de ces expériences, les auteurs mettent en doute la valeur de l'injection par voie intra-dermique pour immuniser les sujets réceptifs. Si une formation « *de novo* » d'anticorps s'est produite, elle ne peut être que de faible importance. Dans la plupart des cas, il s'agit d'un phénomène de rappel.

Par ailleurs, une épidémie survenant dans les groupes vaccinés 6 à 12 mois après les injections intra-dermiques, les auteurs s'emploient à déterminer la signification du taux d'anticorps fixant le complément en regard de la résistance à l'infection ourlienne spontanée. Si la fréquence des oreillons est rapportée au taux prévaccinal, un seul cas d'oreillons survient parmi 26 sujets ayant un taux significatif d'anticorps, préalablement à toute injection. En revanche, les oreillons frappent 50 % des sujets auxquels les anticorps faisaient défaut.

Si la fréquence de la maladie est rapportée au taux d'anticorps obtenu deux semaines après l'injection intra-dermique, chez des sujets ne possédant pas auparavant d'anticorps, il apparaît que la fréquence des oreillons chez ces sujets est dans un rapport inverse avec le taux d'anticorps obtenu après vaccination. En effet, si 75 % des sujets n'ayant pas développé d'anticorps après vaccination eurent les oreillons, aucun ne contracta la maladie parmi ceux qui avaient atteint un taux de 1/8 en fixation du complément après injection intra-dermique 6 à 12 mois auparavant.

Après l'échec d'une méthode de vaccination par voie intra-dermique, les auteurs tentent d'obtenir la protection des sujets réceptifs par l'injection de doses élevées d'un vaccin concentré, injecté par voie sous-cutanée. Le vaccin est préparé à partir d'un liquide allantoïque infecté. Il représente une concentration virale de l'ordre de 10 à 20 fois supérieure à celle des liquides infectés de l'œuf embryonné. Des quantités variables sont injectées : 1,2 ou 4 ml. en une seule injection sous-cutanée.

L'étude des résultats obtenus confirme des notions préalablement établies : le titre moyen des anticorps de fixation du complément acquis deux semaines après vaccination est bien supérieur chez les sujets possédant des anticorps préalablement à toute injection. Il apparaît également qu'une deuxième injection vaccinale pratiquée après un intervalle de deux semaines ne provoque pas une nouvelle ascension du taux des anticorps. Il se confirme que des doses élevées de vaccin sont nécessaires pour induire la formation d'anticorps dans le sérum de tous les sujets, sans exception. Dans l'expérience, seule la dose maxima de 4 ml. fut jugée capable de faire apparaître un taux significatif d'anticorps chez tous les réceptifs.

A la même époque, les auteurs publient un travail intitulé : « Effet de la pulvérisation orale de virus vivant atténué ». Constatant en effet que la vaccination à l'aide d'un vaccin inactivé ne peut induire qu'une immunité de courte durée, HENLÉ et ses collaborateurs consacrent leurs efforts à l'étude d'une immunisation active provoquée par la pulvérisation orale d'un virus ourlien atténué, pensant ainsi réaliser une immunité comparable à celle des sujets ayant contracté la maladie. La vaccination est effectuée à l'aide d'un pulvérisateur et un volume de 0,5 ml. est utilisé pour chacun des sujets. La pulvérisation est effectuée dans la bouche et dirigée sur l'orifice des canaux de Sténon.

Des essais pratiqués chez quatre individus jugés réceptifs sont encourageants. Tous élèvent le titre de leurs anticorps fixant le complément. Soumis trois mois plus tard à l'infection expérimentale par un virus ourlien virulent, aucun d'eux ne contracta la maladie, cependant que 6 enfants témoins présentent tous les oreillons.

Il convient de noter que la méthode n'offre pas toutes les garanties de sécurité, puisque 3 parotidites et 3 sous-maxillites, bien que très bénignes, se manifestent parmi les 410 sujets ainsi vaccinés.

En outre, les anticorps n'apparaissent pas avant la 3^e ou 4^e semaine suivant la pulvérisation. D'une manière générale, 80 à 93 % des sujets réceptifs répondent avec des anticorps fixant le complément. Il s'agit bien toutefois d'une réponse d'anticorps par infection atténuée, réponse dans laquelle le volume de l'antigène pulvérisé n'intervient pas.

Les auteurs reprennent leur étude un an après la pulvérisation orale de virus atténué. L'étude sérologique révèle qu'un petit nombre de sujets ont gardé leur anticorps. Toutefois, une intra-dermo-réaction ayant été pratiquée sur 69 sujets, on ne peut relever que 9 réactions cutanées d'allergie positive, ce qui indique que la pulvérisation orale n'entraîne pas la sensibilisation cutanée. Cependant, l'injection intra-dermique de vaccin inactivé suffit à provoquer 90 % de réponses en anticorps fixant le complément, contre 69 % seulement chez des sujets réceptifs qui n'avaient pas été soumis à la pulvérisation. Cette constatation conduit les auteurs à conclure que la vaccination par virus atténué conditionnerait une réponse plus rapide d'anticorps à l'injection de vaccin inactivé.

HABEL (1951) publie un important travail sous le titre : « Vaccination d'êtres humains contre les oreillons. Vaccins administrés au début d'une épidémie ».

On peut estimer que son étude revêt une valeur exceptionnelle : 2.825 individus entrent dans la formation du groupe considéré et 1.344 sont vaccinés. La pratique de la réaction de neutralisation pour déterminer les sujets réceptifs et juger de l'efficacité de la vaccination ajoute encore au prix des travaux de HABEL.

Trois vaccins différents sont préparés : l'un à partir du produit final auquel est ajouté un volume égal d'huile d'arachide contenant 4 % de cire d'abeille, l'autre à partir de substances extraites par l'éther contenant la même proportion d'huile d'arachide et de cire d'abeille, le troisième, enfin, préparé à partir du matériel allantoïque après centrifugation est mis en solution saline.

Les sujets vaccinés reçoivent 1 ml. de vaccin par voie intra-musculaire et, pour un certain nombre de sujets, l'injection est renouvelée à la même dose et par la même voie, avec le vaccin en solution saline.

Si l'on compare la fréquence des oreillons chez les sujets vaccinés et chez les sujets-témoins, il apparaît que la vaccination avec un produit viral inactivé se révèle un moyen efficace d'immunisation active.

L'efficacité du vaccin est encore évaluée par l'ascension du taux des anticorps neutralisants dans le sérum des sujets. Le titrage est effectué 6 semaines après l'injection vaccinale et 4 semaines après la deuxième injection (lorsqu'elle est pratiquée). Une seule injection de vaccin avec adjuvant (huile d'arachide et cire d'abeille) n'élève le taux d'anticorps neutralisants que dans une faible proportion chez les sujets réceptifs, alors que tous les taux d'anticorps des sujets immuns sont élevés de façon significative. Toutefois, le taux des anticorps neutralisants chez les sujets réceptifs réagissant à la vaccination est comparable à celui que l'on relève habituellement dans un sérum de convalescent. Une deuxième injection vaccinale semblerait, compte tenu cependant du petit nombre de sérums étudiés, élever le taux des anticorps pour tous les sujets réceptifs. Il faut noter aussi que cette deuxième injection fut faite à l'aide du troisième vaccin. Or, sans adjuvant, ce vaccin possédait, semble-t-il, un pouvoir antigénique supérieur.

En conclusion, l'auteur prétend qu'une concentration supérieure des vaccins et deux injections séparées par un intervalle de 2 semaines paraissent nécessaires pour assurer l'immunisation de tous les sujets réceptifs.

PENTINEN, SOMER, KLEMOLA (1954). Ces auteurs finlandais estiment que la fréquence élevée des oreillons dans les collectivités justifie la vaccination des sujets réceptifs. Un travail de statistique a été effectué : il révèle qu'annuellement 10 cas de stérilité imputable au virus ourlien sont à déplorer dans une collectivité de 6.000 à 8.000 jeunes soldats. Quant au vaccin utilisé par les auteurs, il est préparé à partir du liquide allantoïdien infecté par une souche ENDERS adaptée à l'œuf.

La vaccination des sujets est pratiquée en deux injections : une première dose de 0,1 ml. est injectée par voie sous-cutanée, suivie, une semaine plus tard, d'une deuxième dose de 0,5 ml.

L'étude du pouvoir immunisant du vaccin est assurée par un titrage des anticorps de fixation du complément effectué pour 10 % des sujets pris au hasard. A cet effet, 2 prélèvements sont effectués, le premier avant toute vaccination, le dernier, 3 à 5 semaines après vaccination. Seuls les sujets dont les antécédents sont négatifs sont vaccinés dans la proportion de 50 %, le reste est considéré comme groupe-témoin.

Si l'on compare le nombre de cas d'oreillons survenus dans les différents groupes, la fréquence de la maladie apparaît deux fois plus élevée chez les sujets témoins que chez les vaccinés. Il faut noter surtout que, pour 18 cas d'orchites survenus chez les sujets témoins, un seul cas est relevé chez les sujets immunisés.

En conclusion, l'auteur note que l'utilisation de petites doses de vaccin, bien inférieures, comparativement à la quantité injectée par HENLÉ, donne de bons résultats. Il émet enfin l'hypothèse qu'une faible quantité de vaccin injectée chez les sujets réceptifs « conditionne » une ascension rapide du taux d'anticorps à la première phase de la maladie, les protégeant contre les localisations redoutables de la deuxième phase.

Nous terminerons par l'exposé des travaux de GOTLIEB, BASHE et ses collaborateurs (1953).

Ils semblent apporter, en effet, des notions acquises récemment sur la signification des différents anticorps de la maladie ourlienne. L'efficacité d'une immunisation active semble devoir, pour cet auteur, être jugée d'après son aptitude à produire des anticorps neutralisants. La réaction de neutralisation est appliquée au titrage de sérums d'oreillards ayant présenté des formes typiques et atypiques d'oreillons. Les taux des anticorps neutralisants de ces sérums sont comparés avec les titres détectés par la réaction de la fixation du complément et la réaction d'inhibition de l'héماغglutination.

Une étude sérologique minutieuse est effectuée pour suivre le développement des différents anticorps dans le sérum de 3 sujets atteints d'une forme typique d'oreillons. Dans une première période, des prélèvements fréquents sont effectués (à 10 jours d'intervalle). Ils sont beaucoup plus espacés par la suite.

Pour le sérum d'un premier oreillard, les tracés graphiques montrent une évolution comparable des différents anticorps. Ils apparaissent et s'élèvent, dans le même temps, à des taux du même ordre.

Dans le sérum du deuxième oreillard, le taux des anticorps neutralisants reste notablement plus élevé dans les deux premiers mois suivant l'apparition de la maladie. Chez le troisième oreillard, enfin, le taux des anticorps neutralisants reste, pendant une longue période,

nettement inférieur à celui des anticorps fixant le complément et inhibants de l'héماغglutination. Pour comparer, enfin, les taux des différents anticorps chez 15 sujets atteints de formes ourliennes typiques, un prélèvement de sérum est effectué à la phase aiguë de la maladie et dans la convalescence. La même étude est effectuée pour 15 oreillardards atteints de formes sub-cliniques d'oreillons. Il résulte que cette étude que, dans la majorité des cas, les anticorps élèvent leurs taux simultanément. Toutefois, des dissociations sont notées : pour 3 sujets parmi 15 oreillardards, en effet, on peut trouver, en regard d'un titre très bas en neutralisation, un titre élevé en fixation du complément, dans un même sérum. Le phénomène inverse pouvant d'ailleurs être observé.

En conclusion, les auteurs estiment qu'un renforcement est apporté à l'idée que les différentes techniques sérologiques mesurent des anticorps différents. Si les anticorps se développent simultanément à des taux élevés dans la majorité des cas d'oreillons, il semble que leur évolution soit indépendante et les dissociations entre leurs taux dans un même sérum en rendent compte.

Dans une étude parallèle, les mêmes auteurs tentent d'expliquer le défaut de concordance entre les différents critères de détermination de l'immunité ou de la réceptivité des sujets.

Si l'on compare les résultats donnés par la réaction de neutralisation avec les antécédents, chez 180 sujets, une concordance grossière, de l'ordre de 67 % seulement, est mise en évidence, 33 % des sujets ayant des antécédents positifs n'ont pas d'anticorps neutralisants. Le défaut de concordance s'explique par le fait que les anticorps neutralisants diminuent progressivement. Au-delà d'une période de 6 ans après la maladie, un certain nombre de sujets ont perdu leurs anticorps. Par ailleurs, 23,8 % des sujets sans antécédents d'oreillons ont des anticorps neutralisants. Une infection inapparente ou abortive peut rendre compte de cette dissociation.

Un défaut de concordance peut encore s'expliquer par une réponse erronée du sujet.

Si les résultats de l'épreuve cutanée d'allergie sont comparés aux titres révélés par la réaction de neutralisation, la concordance n'est pas meilleure, elle est de l'ordre de 62 %. Pour l'auteur, ces dissociations pourraient être dues au fait que l'allergie cutanée ne suit pas obligatoirement l'infection ourlienne. Lorsqu'elle se manifeste,

elle constitue toutefois un témoin beaucoup plus durable de l'Immunité. Les anticorps peuvent disparaître, mais l'allergie cutanée persiste.

Si les taux d'anticorps neutralisants sont comparés, enfin, aux titres révélés par la réaction de fixation du complément, on trouve une concordance de l'ordre de 71 %. Toutefois, 17 % des sujets ont des réactions de neutralisation positives et sont, par contre, négatifs en fixation du complément, tandis que 6 % des sujets présentent la situation inverse.

Cette étude suggère, une fois encore, que les deux techniques mesurent des anticorps différents et que ces deux variétés d'anticorps diminuent dans le sérum des sujets à des vitesses différentes.

De nouveaux arguments vont encore être apportés à l'idée que les anticorps neutralisants sont différents de ceux fixant le complément par l'étude comparée de leurs titres respectifs développés par la vaccination des sujets. L'injection d'un vaccin tué sous un volume de 1,2 à 4 ml. provoque une ascension des taux d'anticorps en fixation du complément dans 70 à 100 % des cas. Or, 23 % seulement de ces sujets répondent avec des anticorps neutralisants. Cependant, notion extrêmement importante et qui vient justifier la pratique de la réaction de fixation du complément, les titres d'anticorps neutralisants ne varient que dans certaines limites par rapport aux titres d'anticorps en fixation du complément. Un certain nombre de « constantes » vont pouvoir être énoncées.

- a) Tout d'abord, à la suite de l'infection virale, les auteurs ont vérifié que les anticorps neutralisants et fixant le complément s'élèvent simultanément dans la majorité des cas.
- b) En outre, 5 semaines après la vaccination, aucun des sujets dont le taux en fixation du complément est inférieur au titre de $1/4$, ne possède d'anticorps neutralisants. Par contre, tous les sérums de sujets fixant le complément à une dilution au moins égale à $1/16$, possèdent des anticorps neutralisants à un titre significatif.
- c) Or, une étude précédente avait révélé que les sujets réceptifs pour lesquels un taux de $1/16$ en fixation du complément avait été obtenu après vaccination, résistaient à l'infection ourlienne au cours d'une épidémie survenant 8 à 11 mois plus tard.

À la suite de ces travaux, il apparaît qu'un titrage des anticorps de fixation du complément ne peut plus être tenu comme ayant une signification directe pour juger de l'état d'immunité ou de réceptivité d'un sujet. Seule, la réaction de neutralisation mesure, semble-t-il, les anticorps représentatifs de l'immunité. Toutefois, on peut assurer que, lorsqu'un sérum fixe le complément à une dilution au moins égale au 1/16, il contient toujours des anticorps neutralisants à un taux significatif.

Ainsi, à une réaction de neutralisation qui s'avère être d'une pratique difficile, onéreuse, et qui ne peut donner qu'une réponse différée, on peut substituer valablement la réaction de fixation du complément plus simple, pratique, rapide et économique. Pour les auteurs, le taux de 1/16 en fixation du complément représente le but à atteindre pour la vaccination dans le sérum de tous les sujets réceptifs. Ils estiment qu'aucun vaccin actuel ne peut, en une seule injection, assurer l'élaboration d'anticorps à ce titre dans le sérum de tous les sujets réceptifs. Or, la concentration des vaccins ne peut être poussée davantage en raison des réactions sévères qui pourraient être observées. De plus, la préparation de 4 ml. de vaccin, dose nécessaire à injecter à chaque individu pour l'immuniser à coup sûr, s'avère trop onéreuse pour être appliquée dans un projet de vaccination généralisée.

Par contre, les recherches devraient, selon GOTLIEB, être dirigées vers la préparation d'adjuvants capables d'améliorer la réponse d'anticorps. Il reste aussi à déterminer si la pratique des injections répétées peut favoriser une meilleure élaboration des anticorps. Enfin, des recherches devraient être poursuivies dans le sens d'une vaccination par pulvérisation orale de virus atténué.

B. — APERÇU SUR LES PRINCIPALES ACQUISITIONS DANS LE DOMAINE DE L'IMMUNOLOGIE DES OREILLONS

I. — *Les données actuelles sur la valeur du test cutané dans la détermination des sujets réceptifs.*

Ces données ont été bien précisées dans la Thèse de SEPETJIAN et nous en rappellerons seulement l'essentiel.

Le critère généralement adopté pour définir la positivité des tests cutanés d'allergie est l'apparition, dans les 24 à 36 heures, d'un érythème dont le diamètre est au moins égal à 10 mm. lorsque l'injection intra-dermique avec le matériel témoin ne provoque pas de réaction cutanée.

Dans l'ensemble, les auteurs refusent à l'intra-dermo-réaction un quelconque intérêt diagnostique.

Loin de toute infection ourlienne récente, l'intra-dermo-réaction reste toutefois une épreuve de valeur dans la détermination de l'immunité ou de la réceptivité des sujets. Cette valeur est fondée sur sa concordance générale avec les autres critères d'immunité ; avec les antécédents des sujets tout d'abord : une proportion très élevée de sujets à antécédents positifs a une intra-dermo-réaction positive ; la concordance est de même très satisfaisante avec les résultats de la réaction de fixation de complément : la plus forte proportion de taux significatifs d'anticorps dans le sérum s'observe parmi les sujets dont l'épreuve cutanée d'allergie est positive. Enfin, les données du test cutané et de la réaction de neutralisation concordent.

Les discordances des résultats du test cutané et des autres critères d'immunité peuvent même trouver une explication. La recherche des antécédents par l'interrogatoire apparaît comme une pratique insuffisante pour la détermination des réceptifs, compte tenu des possibilités de réponse erronée, de faux diagnostics d'oreillons, surtout en raison de la fréquence des infections inapparentes, abortives ou atypiques. De même, les réactions sérologiques recherchant les différents types d'anticorps manquent de sensibilité. En effet, les anticorps diminuent progressivement et disparaissent du sérum dans un délai variable après la maladie.

L'intérêt de l'épreuve cutanée d'allergie réside donc dans le fait qu'elle peut révéler une infection ignorée ou passée inaperçue et qu'elle est encore positive alors que les anticorps ont disparu.

En pratique, elle peut être considérée comme une épreuve simple, rapide, pratique, sans inconvénients pour la recherche des sujets réceptifs soumis à un contact infectant dans leur milieu familial ou dans une collectivité au début d'une épidémie. Enfin, elle trouve des indications précises dans le cadre d'un projet de vaccination. D'une manière générale, la pratique de ce test simple conduit à des économies substantielles. En effet, après un contact infectant, seuls les sujets dont l'allergie est négative seront isolés ou protégés par l'injection de sérum à titre prophylactique, de même dans un projet d'immunisation active dans une collectivité, les indications de l'injection vaccinale pourront être considérablement limitées.

Toutefois, la valeur du test cutané d'allergie connaît des limites. On sait que la sensibilisation cutanée à un antigène ourlien ne suit pas obligatoirement la maladie, et que, une fois établie, elle peut disparaître. En outre, elle fait plus fréquemment défaut chez les enfants.

Nous présenterons, à titre de modeste contribution, une étude de la valeur de l'épreuve cutanée d'allergie, pratiquée chez des sujets adultes.

II. — *Les données actuelles en matière d'immunisation active contre les oreillons.*

Bien des auteurs, comme nous l'avons vu, se sont consacrés à la mise au point d'une vaccination capable d'immuniser les sujets réceptifs.

L'évolution des idées s'est faite de la manière suivante : ENDERS pensait que l'immunisation active devait être conférée par un virus ourlien atténué. HABEL, toutefois, juge que cette pratique peut avoir des inconvénients et estime, par ailleurs, que l'injection de vaccin inactivé donne des résultats satisfaisants. Toutefois, des essais de vaccination par pulvérisation orale de virus atténué ont été pratiqués récemment par HENLÉ. En fait, la majorité des auteurs utilisent un vaccin inactivé et l'évolution générale s'est faite par une concentration plus poussée des vaccins, l'augmentation des doses et la répétition des injections. Enfin, des adjuvants ont été utilisés.

Chez les sujets ayant déjà présenté la maladie sous une forme quelconque, l'ascension des anticorps est rapide, élevée, et les taux atteints comparables à ceux titrés dans la convalescence ou après une réinfection. Chez les sujets réceptifs, par contre, l'injection unique d'une faible quantité de vaccin ne détermine un taux significatif d'anticorps que pour une faible proportion. La répétition des injections, des doses élevées de vaccin très concentré sont les seuls moyens susceptibles de provoquer à coup sûr l'apparition des anticorps (4 ml. d'un vaccin 20 fois concentré pour HENLÉ, 240 unités antigéniques pour KEMPF).

Des essais de vaccination d'un grand nombre de sujets dans des collectivités soumises à une épidémie ont conduit toutefois à des résultats satisfaisants. HABEL pense avoir réduit notablement l'incidence de la maladie chez les vaccinés pour lesquels les oreillons sévissent avec une fréquence 4 fois moindre que pour les sujets témoins. Enfin, la durée de l'épidémie est notablement diminuée. PENTINEN estime que la vaccination atténue notablement la sévérité de la maladie : 28 orchites étant relevées chez les non-vaccinés contre un cas seulement chez les oreillards vaccinés.

En conclusion, il ne semble pas que la vaccination puisse encore prétendre immuniser tous les sujets réceptifs. La concentration de vaccins ne saurait être poussée davantage. Pour HENLÉ, l'injection de vaccins plus concentrés peut provoquer des réactions vaccinales fâcheuses ; d'ailleurs, la préparation des vaccins actuellement utilisés où le virus est vingt fois plus concentré que dans les liquides embryonnaires de l'œuf infecté, est d'ores et déjà trop onéreuse. Des progrès restent à réaliser. Pour les auteurs, il convient d'utiliser des adjuvants, de répéter les injections et, enfin, pour HENLÉ, de poursuivre l'étude d'une vaccination, à l'aide d'un virus atténué. En outre, se pose le problème de la persistance de l'immunité conférée par la vaccination : les anticorps développés dans le sérum des sujets réceptifs diminuent, en effet, rapidement.

Toutefois, une remarque peut être formulée : l'ascension rapide et élevée d'anticorps en réponse à une injection vaccinale chez des sujets déjà immuns suggère que l'on peut préparer des sérums ayant un titre élevé d'anticorps. HOYT a montré que les titres atteints en fixation du complément pouvaient être supérieurs à ceux observés dans le sérum de convalescent. Une méthode de préparation de sérums à l'usage de la séro-prophylaxie peut être, semble-t-il, avantageusement substituée à la classique méthode de récolte de sérum

de convalescent. ENDERS, WHEELER, CABASSO, HENLÉ ont établi que l'injection extra-dermique élevait le taux des anticorps chez des sujets ayant déjà réagi avec le virus.

Nous avons, pour notre part, pratiqué des injections intra-dermiques répétées de vaccin ourlien inactivé. S'il est prouvé que cette technique ne peut être une méthode d'immunisation active des sujets réceptifs, peut-elle être utilisée pour la préparation de sérum ayant un titre élevé d'anticorps ? Peut-on sélectionner des sujets bons producteurs d'anticorps sur les données de l'épreuve cutanée d'allergie ?

Nous donnerons nos résultats personnels dans le dernier chapitre.

III. — *La signification des différents anticorps dans les oreillons.*

On sait que les réactions d'inhibition de l'hémagglutination, de fixation du complément et de neutralisation mesurent des anticorps différents. D'autre part, les anticorps neutralisants sont les seuls, semble-t-il, à avoir une valeur de protection spécifique contre le virus ourlien.

Toutefois, la pratique de la réaction de fixation du complément, pour juger, d'une part, de l'efficacité des injections vaccinales, d'autre part, pour une sélection de sérums ayant un pouvoir protecteur satisfaisant, se justifie : en effet, pour être distincts, les anticorps de fixation du complément et les anticorps neutralisants apparaissent simultanément dans la majorité des cas, à des taux élevés à la suite d'une infection ourlienne ou d'une vaccination. De plus, GOTLIEB, BASHE ont pu établir un certain nombre de « constantes » : un sérum ne fixant pas le complément à la dilution 1/4 ne contient pas d'anticorps neutralisants. Par contre, lorsque le pouvoir de fixation du complément d'un sérum se manifeste encore à la dilution de 1/16 et, à plus forte raison, à des dilutions plus étendues, un taux significatif d'anticorps est toujours révélé par la réaction de neutralisation.

Un titre élevé d'anticorps en fixation du complément rend donc compte, de manière valable, de l'efficacité d'une méthode d'immunisation active et du pouvoir protecteur d'un sérum à l'usage de la séroprophylaxie.

Ainsi, on va pouvoir substituer à une réaction de neutralisation difficile, longue et onéreuse pour la pratique courante, une réaction de fixation du complément simple, rapide et économique.

RÉSULTATS PERSONNELS OBTENUS PAR L'INJECTION INTRADERMIQUE DE VACCIN OURLIEN TUÉ

A. — METHODES UTILISEES

Une intra-dermo-réaction a été pratiquée à l'aide d'un antigène ourlien chez des sujets adultes, d'âge généralement compris entre 20 et 40 ans. Il s'agissait de volontaires, jeunes recrues ou militaires de carrière.

a) *La technique* de l'injection intra-dermique a été précisée dans la Thèse de J. SEPETJIAN ; nous en rappelons brièvement les démarches principales : tous les sujets reçoivent simultanément, par voie intra-dermique et sous le volume de 1/10 de ml., une injection d'antigène ourlien à la face antérieure de l'avant-bras droit et, dans les mêmes conditions, une injection d'antigène normal à l'avant-bras opposé.

Les antigènes furent préparés au Laboratoire d'Hygiène de la Faculté de Médecine de Lyon. Trois lots différents ont été utilisés dans nos recherches :

— *un vaccin OR 48*, qui se compose des liquides allantoïques et amniotiques d'œufs embryonnés, infectés par la souche B.O.S. (3 lots de liquides infectés entrent dans la composition du vaccin. Titres

1 1 1

hémagglutinants respectifs : —, —, —) ;
1280 640 320

— *un vaccin Enders A* préparé par le mélange de deux liquides allantoïques infectés par la souche virale Enders. (T. H. (1) : —, 1
640

1
—) ;
1280

(1) T. H. : Titre Hémagglutinant.

— un vaccin Enders B fait de liquides amniotiques et allantoïques

1 1

infectés par la souche virale Enders. (T. H. : —, —).

320 640

Tous ces produits furent formolés à la dilution de 0,05 %. Un contrôle de stérilité est pratiqué pour les germes aérobies et anaérobies. Enfin, on détermine la valeur antigénique de chacun des vaccins en les injectant à des cobayes.

Le vaccin OR 48 entre à la dilution 1/4 dans la réaction de fixation du complément. Les vaccins Enders A et B à la dilution 1/2.

b) Nous avons procédé à la lecture des réactions cutanées 24 à 36 heures après l'injection intra-dermique. Le test est jugé positif lorsque la dimension de l'érythème (le calcul en est donné par la moyenne du plus grand et du plus petit diamètre) est au moins égale à 10 mm si l'on décèle de l'œdème à la palpation, et à 20 mm au moins s'il n'y a pas de trace d'œdème.

c) Les réactions de fixation du complément ont été effectuées au Laboratoire d'Hygiène de la Faculté de Médecine suivant la méthode de Kolmer — micro-méthode en tubes — qui a déjà été décrite. Toute fixation du complément entraînant l'absence totale d'hémolyse ou ne permettant que 0 à 25 % d'hémolyse est considérée comme positive. Les dilutions de sérum s'établissent comme suit :

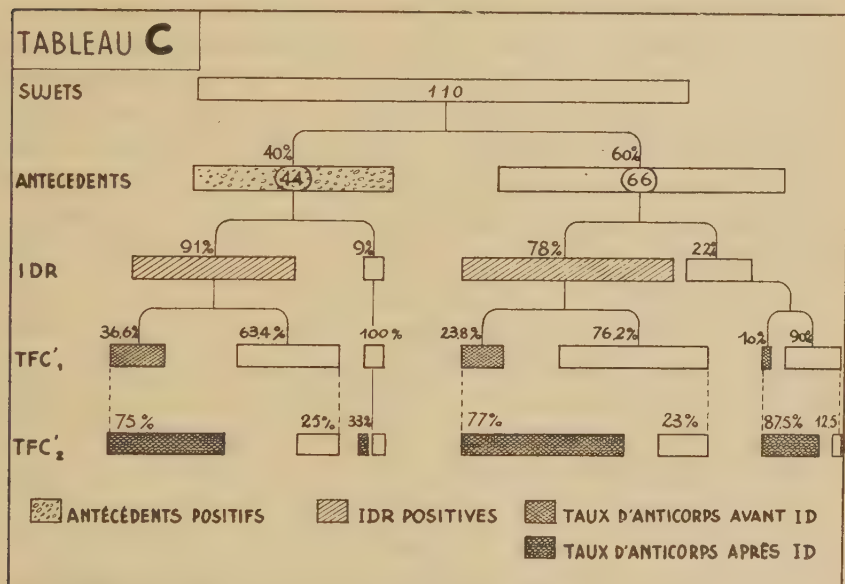
1/8, 1/16, 1/32, 1/64, 1/128, 1/256, 1/512, 1/1024

B. — RESULTATS DE L'EPREUVE CUTANEE D'ALLERGIE

(Voir Tableau C)

Notre étude personnelle concerne 110 sujets. L'interrogatoire révèle que 44, soient 40 %, ont déjà contracté les oreillons, tandis que 66, soient 60 %, n'ont apparemment pas présenté la maladie. La proportion des sujets dont les antécédents sont négatifs peut paraître élevée pour un groupe d'étude dont l'âge moyen est avancé. En fait, nous nous devons de signaler que, pour un certain nombre d'entre eux, un ou plusieurs contacts directs avec un oreillard ont été établis,

tandis que d'autres pensaient, sans pouvoir l'affirmer, qu'ils avaient peut-être présenté la maladie, — soient, en tout, 20 % de cas où les antécédents étaient douteux. Toutefois, pour les besoins de notre travail sur le pouvoir antigénique des injections vaccinales répétées par voie intra-dermique, nous n'avons retenu, dans le groupe des sujets à antécédents positifs, que ceux donnant une réponse affirmative catégorique, confirmant grossièrement les données de la clinique.



Les résultats de l'intra-dermo-réaction, comparés aux antécédents, font apparaître que :

- chez 44 sujets à antécédents positifs, 91 % ont un test cutané positif
9 % » négatif
- chez 66 sujets à antécédents négatifs, 78 % ont un test cutané positif
22 % » négatif

a) DISCUSSION DES RÉSULTATS

Le test cutané et les antécédents

Si l'on tient pour démontré qu'une épreuve cutanée d'allergie positive est une preuve qu'un sujet a été infecté par le virus ourlien, il apparaît que la grande majorité, dans notre groupe d'étude, a déjà présenté la maladie sous une forme quelconque. L'âge des sujets — tous adultes, — le fait qu'ils avaient vécu longtemps, pour la plupart, en collectivité, laissent d'ailleurs prévoir ce que les résultats du test cutané d'allergie confirmeront. On notera tout d'abord l'étroite concordance — elle est de l'ordre de 91 % — entre l'intra-dermo-réaction et les antécédents positifs. Cependant, il est montré que l'allergie cutanée peut faire défaut chez un sujet ayant contracté la maladie (9 %).

La proportion élevée (78 %) de tests cutanés positifs chez les sujets à antécédents négatifs donne une idée de la fréquence des infections inapparentes, abortives ou atypiques. Pour la plupart des auteurs, elle est de l'ordre de 30 à 40 %, et nos résultats sont conformes à ces données. Certains sujets ont pu, en outre, présenter des oreillons typiques dans la petite enfance et l'incident ne s'étant pas inscrit dans leur mémoire, ils ont donné une réponse négative à l'interrogatoire. Il convient donc, avant de poursuivre, de souligner l'insuffisance de la détermination des réceptifs et des ~~inconnus~~ **immuns** sur la seule base des antécédents.

La confrontation des résultats du test cutané d'allergie avec les taux d'anticorps fixant le complément dans le sérum des sujets avant toute injection, est digne d'intérêt. Pour la commodité de l'étude, nous diviserons les sujets en 4 groupes épidémiologiques :

(1) Groupe I : OR + ID +	Groupe III : OR — ID +
Groupe II : OR + ID —	Groupe IV : OR — ID —

(1) OR + : Sujet à antécédents positifs.

ID + : Sujet dont l'intra-dermo-réaction est positive.

Dans le Groupe I : 36,6 % des sujets ont un sérum fixant le complément à la dilution 1/8 au moins.

Dans le Groupe II : 0,9 %

Dans le Groupe III : 23,6 %

Dans le Groupe IV : 10 %

La plus grande proportion de réactions de fixation du complément positives (Titre $\geq 1/8$) apparaît donc dans le groupe des sujets dont les antécédents et le test cutané sont positifs. Dans l'ensemble, les résultats sérologiques sont conformes aux données de l'intra-dermo-réaction et de l'interrogatoire sur les antécédents, d'autant plus qu'un sujet sur dix seulement dans le groupe IV possède un taux significatif d'anticorps.

Toutefois, la réaction de fixation du complément ne se révélant positive que chez 36,6 % des sujets à antécédents positifs ne paraît pas une épreuve bien sensible (1). De plus, 23,8 % des sujets n'avouant pas avoir présenté la maladie, mais ayant une allergie à l'antigène ourlien positive, possèdent un titre significatif d'anticorps fixant le complément dans leur sérum. Cette proportion, pour être quelque peu inférieure à celle du groupe I, lui demeure malgré tout comparable. Cette constatation apporte une nouvelle confirmation de la valeur de l'épreuve cutanée d'allergie. La différence semble même pouvoir être expliquée. Nous avons signalé précédemment qu'un certain nombre de sujets atteints par les oreillons dans la première enfance sont dans l'impossibilité de préciser leurs antécédents et fournissent, au moins dans les conditions de notre étude, une réponse négative. Ceci est suggéré par le fait que l'âge moyen des sujets répondant nettement par l'affirmative, se situe entre 11 et 12 ans, l'âge le plus bas étant de 5 ans. Selon toute évidence, des enfants présentant la maladie avant cet âge. Ainsi, la plus faible proportion dans le groupe III de sujets dont le sérum possède des anticorps fixant le complément, préalablement à toute injection, pourrait être expliquée par le fait que, pour un certain nombre, l'affection remonte à une période fort éloignée. L'allergie cutanée, phénomène plus durable, a persisté, mais les anticorps ont disparu — ceci évidemment dans la mesure où la sensibilité des techniques sérologiques nous permet de l'affirmer.

(1) Dilution initiale des sérums : 1/8.

L'étude du taux des anticorps, 7 à 10 jours après une première injection, va confirmer cette notion. Mais nous nous autorisons en passant cette remarque : dans le groupe IV (OR — ID —) dont les sujets pourraient être considérés comme des réceptifs vrais, un sujet sur dix possède un taux significatif d'anticorps fixant le complément avant toute injection. Il est donc évident que la constatation d'antécédents négatifs couplés avec une intra-dermo-réaction négative n'est pas une preuve absolue de réceptivité.

Il nous est apparu intéressant, à la suite des travaux de WHEELER et BENENSON, de comparer les résultats du titrage des anticorps fixant le complément, effectué dans le sérum de sujets 7 à 10 jours après l'injection intra-dermique, avec les données de l'interrogatoire et du test cutané d'allergie. Les auteurs avaient remarqué que la concordance entre les antécédents et le test cutané d'une part, le titrage des anticorps fixant le complément avant toute injection de vaccin d'autre part, existait certes, mais n'était pas très étroite. Elle s'établissait, par contre, plus étroitement lorsque ces différents critères étaient comparés avec les taux d'anticorps fixant le complément dans les sérums prélevés 8 jours après une injection intra-dermique. Etant donné le faible pouvoir antigénique de l'injection intra-dermique et le bref intervalle choisi, ils considèrent que l'ascension des anticorps, quand elle se produit dans ces conditions, ne peut être qu'un effet de rappel chez un sujet ayant déjà rencontré le virus. Une réaction de fixation du complément se positivant 8 jours après une seule injection intra-dermique semble devoir être considérée comme appartenant à un sujet déjà immunisé. Cette opinion est d'ailleurs largement adoptée par un grand nombre d'auteurs.

Nos résultats, à la suite de cette deuxième investigation sérologique, furent les suivants :

Groupe I :	75	%	ont un taux d'anticorps fixant le complément $\geq 1/8$
Groupe III :	77	%	— d° —
Groupe IV :	87,5	%	— d° —

En fait, dans le groupe IV, le sérum de 8 sujets seulement fut titré. Mais 7 sérums possédaient un taux significatif d'anticorps. (Le groupe II a été volontairement omis : il ne comptait que 3 sujets seulement et sa signification statistique était donc nulle.)

Ces résultats appellent un commentaire : on constate tout d'abord que la proportion des sujets dont la réaction de fixation du complé-

ment est positive 8 jours après une première réaction intra-dermique est paradoxalement plus élevée dans les deux groupes à antécédents négatifs que dans celui à antécédents positifs. De même, compte tenu du faible nombre de sujets classés dans le groupe IV, 7 sujets sur 8, soit la proportion la plus élevée, possède un taux significatif d'anticorps.

Si, parmi les sujets à antécédents négatifs, on peut prévoir un certain nombre d'infections inapparentes, atténuées ou abortives, il est permis de formuler l'hypothèse suivante : ces sujets ont jugulé l'infection ourlienne par une élaboration rapide d'anticorps et ceci se vérifie par le fait que, dans notre étude, une seule injection intra-dermique d'une faible quantité d'antigène stimule l'élaboration des anticorps beaucoup plus fréquemment dans les deux groupes à antécédents négatifs, comme les données épidémiologiques le laissent prévoir. Plus encore, et l'observation des titres d'anticorps dans le sérum des sujets après plusieurs injections vaccinales va nous le révéler dans notre étude sur « la valeur de l'intra-dermo-réaction en tant que moyen de vaccination », les taux d'anticorps $\geq 1/64$ apparaissent plus nombreux chez les sujets à antécédents négatifs que chez ceux à antécédents positifs. Par ailleurs, des titres d'anticorps fixant le complément de l'ordre du $1/256$ et du $1/512$ n'ont pu être atteints que dans le groupe III OR — ID +.

b) CONCLUSIONS SUR L'ÉPREUVE CUTANÉE D'ALLERGIE

A partir de ces données, il semble permis d'énoncer les conclusions suivantes :

En somme, on a pratiqué une épreuve cutanée d'allergie chez des sujets dont la grande majorité — si ce n'est la totalité — a déjà présenté la maladie, sous une forme quelconque.

Le test cutané est une épreuve de valeur dans la détermination de l'immunité ou de la réceptivité. Cette valeur se fonde sur son étroite concordance avec les antécédents positifs et, par ailleurs, sur la constatation qu'une intra-dermo-réaction positive révèle un épisode viral chez 78 % de sujets à antécédents négatifs.

Le titrage des anticorps dans le sérum avant toute injection concourt d'ailleurs à confirmer cette valeur.

Toutefois, il apparaît que, chez des adultes, une réponse négative pour les antécédents couplée avec un test cutané négatif, n'est pas un critère absolu de réceptivité puisque un sujet sur les dix dans ce cas, possédait un taux significatif d'anticorps avant toute injection de vaccin.

Les limites de l'intra-dermo-réaction doivent être encore précisées : Elle apparaît comme une épreuve sensible. Cependant, chez 9 % des sujets ayant contracté les oreillons d'une manière à peu près certaine, l'allergie cutanée fait défaut. De même, on peut tenir pour vraisemblable que les 8 sujets du groupe IV jugés réceptifs sur les seules données de l'interrogatoire et du test cutané, mais qui élevèrent leur taux d'anticorps à un titre significatif, 8 jours après une injection intra-dermique, avaient en fait déjà présenté les oreillons sous une forme quelconque. Pour ces sujets, l'allergie avait pu soit ne pas se manifester, soit disparaître après la maladie.

L'injection simultanée d'un matériel-témoin se justifie. Pour 40 sujets, sur lesquels elle a été pratiquée, nous avons trouvé trois réactions non spécifiques.

Dans la majorité des cas, l'allergie cutanée et l'ascension des anticorps fixant le complément suivent donc parallèlement l'affection ourlienne. Et, cependant, il s'agit de deux phénomènes évoluant indépendamment l'un de l'autre. Les anticorps fixant le complément apparaissent plus tôt au cours de la phase aiguë, l'allergie cutanée persistant plus longtemps après la maladie. De même, l'allergie cutanée peut ne pas s'établir après les oreillons, alors qu'un taux significatif d'anticorps est présent dans le sérum. Plus encore, un sujet chez lequel l'allergie cutanée fait défaut et qui ne possède pas d'anticorps dans son sérum avant toute injection, peut élaborer des anticorps par suite d'injections intra-dermiques répétées sans que, pour cela, l'intra-dermo-réaction se positive. Ce fait a pu être constaté au cours de notre travail pour un sujet au moins, après trois injections intra-dermiques.

Ainsi, il apparaît que la recherche de l'allergie cutanée par une épreuve simple, pratique, donnant une réponse rapide, peut servir utilement à la détermination de sujets réceptifs. Nous avons entrevu, par ailleurs, son intérêt dans la recherche de sujets répondant à la vaccination par un titre élevé d'anticorps. Il nous reste à étudier l'efficacité des injections intra-dermiques répétées en tant que méthode d'immunisation active.

C) METHODE DE VACCINATION PAR INJECTIONS INTRA-DERMIQUES REPETEES

Il est prouvé que l'injection intra-dermique de vaccin ourlien inactivé possède un pouvoir antigénique. De nombreux auteurs ont montré, en effet, que les anticorps s'élèvent notablement à la suite de l'épreuve cutanée. Toutefois, tous s'accordent pour conclure que l'élaboration des anticorps ne s'effectue pas « *de novo* ».

Nous avons tenté d'apprécier toutefois qu'elle était la valeur antigénique d'injections intra-dermiques répétées de vaccin ourlien. Si notre étude portait sur des sujets réceptifs, pouvaient-ils être immunisés ? Parallèlement, à la lumière des résultats obtenus, nous nous sommes proposés de déterminer la valeur de cette méthode dans la préparation de sérums possédant un titre élevé d'anticorps. En effet, il paraît souhaitable de substituer à la classique méthode de récolte de sérums de convalescents dont nous avons étudié les limites et les inconvénients, un procédé pratique, rapide, capable d'assurer en toute éventualité les besoins de la séroprophylaxie.

Dans ce but, nous avons répété les injections intra-dermiques à brefs intervalles, à l'aide de l'antigène déjà utilisé pour l'épreuve cutanée d'allergie qui tenait lieu en fait de première injection vaccinale. Nous avons tenté de suivre, dans la mesure du possible, le plan de travail suivant :

Après un premier prélèvement de sang, une injection intra-dermique est pratiquée sous le volume de 1/10 de ml. Le résultat de la réaction cutanée est lu 24 heures plus tard. Un second prélèvement de sang est effectué 7 à 10 jours après la première injection vaccinale. Immédiatement, les sujets reçoivent une nouvelle injection intra-dermique à raison de 2/10 ml pour les sujets dont le test cutané d'allergie est négatif, et 1/10 ml chez ceux pour lesquels il est positif. Un nouveau prélèvement est effectué 7 à 10 jours après la deuxième injection intra-dermique ; par la suite, une injection intra-dermique et un nouveau prélèvement sont renouvelés suivant le même processus, aussi longtemps que le sujet demeure dans le groupe d'étude. Il convient de signaler que la réaction cutanée a été notée après chaque injection intra-dermique.

Les échantillons de sérum sont titrés par la réaction de fixation du complément ; les résultats du titrage, pour l'ensemble des sujets, avant toute injection et 7 à 10 jours après chaque injection, ont été groupés dans le tableau ci-dessous :

TABLEAU D

PS I : Prélèvement avant injection.
 PS II : Prélèvement 7 à 10 jours après une injection.
 PS III : Prélèvement 7 à 10 jours après deux injections.
 PS IV : Prélèvement 7 à 10 jours après trois injections.

	Nbre de sujets	T < 1/8	%	T = 1/8	%	T = 1/16	%	T = 1/32	%	T = 1/64	%	T = 1/128	%	T = 1/256	%	T = 1/512	%
PS I ...	75	55	73	9	11,9	6	7,9	4	5,3	1	1,3	0	0	0	0	0	0
PS II ...	57	14	24,5	10	17,5	9	15,7	9	15,7	10	17,5	4	7	0	0	1	1,7
PS III ..	37	5	13,5	8	21,6	2	5,4	10	27	7	18,9	3	8,1	1	2,7	1	2,7
PS IV ..	24	1	7,1	1	7,1	4	28,4	4	28,4	3	21,3	1	7,1				
PS V ...	5	1				1		3									
PS VI ..	1							1									

a) VALEUR DES INJECTIONS INTRA-DERMIQUES RÉPÉTÉES
 POUR IMMUNISER LES SUJETS RÉCEPTIFS

L'examen du tableau D fait apparaître qu' :

— avant toute vaccination : 73 % des sujets ont un titre d'anticorps fixant le complément $< 1/8$.

7 à 10 jours après une première injection intra-dermique
 24,5 % de titre $< 1/8$

7 à 10 jours après une deuxième injection intra-dermique
 13,5 % de titre $< 1/8$

7 à 10 jours après une troisième injection intra-dermique, le sérum d'un seul sujet, demeuré jusque-là négatif en fixation du complément, s'avère, une fois de plus, sans anticorps.

On peut conclure : que la vaccination par injections intra-dermiques répétées stimule notablement l'élaboration des anticorps pour la majorité des sujets. Toutefois, on ne saurait tirer des conclusions définitives sur l'efficacité de cette méthode, pour induire la formation *de novo* d'anticorps chez les sujets réceptifs. Il semble, en effet, après

notre discussion sur le test cutané d'allergie, que notre étude a porté sur un groupe de sujets dont la presque totalité avait déjà été en compétition avec le virus ourlien. Par ailleurs, 5 sujets n'ont pas d'anticorps dans leur sérum, après deux injections vaccinales ; l'un d'entre eux, gardé longtemps dans le groupe d'étude, n'avait pas encore élaboré d'anticorps après 4 injections.

Un seul sujet paraissant présenter tous les critères de réceptivité, à savoir : antécédents cutanés et test cutané d'allergie négatifs, taux d'anticorps fixant le complément négatif avant toute injection et 7 à 10 jours après vaccination, ne put être gardé dans le groupe d'étude. Encore s'agissait-il d'un militaire ayant présenté vraisemblablement la maladie, sous une forme quelconque, au cours de sa carrière.

Dans le but de sélectionner des sujets véritablement réceptifs, nous avons interrogé les sujets sur le milieu de vie dans lequel ils avaient évolué.

En effet, on pouvait supposer que des jeunes ruraux pouvaient présenter un degré de réceptivité plus élevé que les citadins. Ce fut peine perdue. Citer des résultats pour l'ensemble n'aurait que peu de valeur ; au-delà d'un âge de 25 ans, il s'agissait de militaires de carrière constamment en contact avec des collectivités nombreuses et vivant aussi bien en milieu urbain qu'en milieu rural. Par contre, l'étude pouvait présenter de l'intérêt chez les jeunes recrues d'âge compris entre 20 et 23 ans.

Les antécédents de 23 jeunes ruraux sont les suivants :

— 12 ont présenté la maladie — 11 ne l'ont pas eue.

Les antécédents de 20 jeunes citadins se partagent ainsi :

— 7 ont présenté la maladie — 11 ne l'ont pas eue.

Cette première constatation fondée, il est vrai, sur un petit nombre de sujets, nous apporte un résultat contraire à toute attente. En effet, une proportion plus élevée de ruraux a déjà contracté la maladie. De même, les résultats du test cutané et de la réaction de la fixation du complément, suivant l'origine des sujets, ne furent pas plus favorables à notre première hypothèse. Il semble bien que les échanges constants de la vie moderne ont effacé les différences « épidémiologiques » que l'on pouvait relever autrefois entre les citadins et les ruraux.

Pour avoir une idée plus exacte de l'efficacité d'une méthode d'immunisation par injection intra-dermiques répétées, il conviendrait, semble-t-il, de vacciner des enfants ou des adolescents. Alors l'élaboration d'anticorps *de novo* pourrait être étudiée. Pour notre part, nous ne saurions tirer, dans les conditions de notre travail, aucune conclusion définitive sur l'efficacité des injections intra-dermiques répétées en tant que méthode d'immunisation active des sujets réceptifs.

b) PRATIQUE DES INJECTIONS INTRA-DERMIQUES RÉPÉTÉES
DANS LE BUT DE PRÉPARER DES SÉRUMS AYANT UN TAUX ÉLEVÉ
D'ANTICORPS

Pour des raisons de commodité, nous avons, ainsi qu'il l'a été précisé dans l'étude de l'épreuve cutanée d'allergie, séparé les sujets en quatre groupes. Nous les rappelons :

Groupe I : OR + ID +

Groupe III : OR — ID +

Groupe II : OR + ID —

Groupe IV : OR — ID —

L'examen du tableau E nous révèle que, pour les sujets atteignant un titre d'anticorps fixant le complément $\geq 1/64$, le maximum est atteint au plus tard 7 à 10 jours après la deuxième injection intra-dermique. Par la suite, de nouvelles injections ne peuvent l'élever, quel que soit l'intervalle considéré. Toutefois, 3 sujets ont pu, semble-t-il, élaborer de nouveaux anticorps par une troisième injection, à partir, il est vrai, d'un titre peu élevé de l'ordre du $1/8$. Cette ascension fut d'ailleurs faible : respectivement $1/16$, $1/16$, $1/32$.

Une première conclusion peut être énoncée : deux injections intra-dermiques séparées par un intervalle de 7 à 10 jours, permettant d'atteindre le taux maximum d'anticorps 7 à 10 jours après la deuxième injection, du moins pour les sérums dont le titre doit s'élever à un titre $\geq 1/64$.

De même, si l'on considère qu'un sérum possédant un titre d'anticorps $\geq 1/64$ est satisfaisant pour répondre aux besoins de la séroprophylaxie, il est intéressant d'étudier à quel moment le taux maxi-

mum est atteint. Est-ce après la première injection ? Est-ce après la deuxième ?

14 sujets ayant subi deux injections vaccinales au moins ont atteint un titre $\geq 1/64$; 9 d'entre eux possédaient déjà leur titre maximum 7 à 10 jours après la première injection intra-dermique.

On peut encore conclure, pour l'ensemble des sujets, que, lorsqu'une ascension significative du taux des anticorps doit se produire, elle s'effectue rapidement, et, dans la majorité des cas, le maximum est atteint 7 à 10 jours après la première injection.

L'étude de nos résultats fait apparaître, en outre, qu'un taux significatif en fixation du complément, préalablement à toute injection, peut laisser prévoir une ascension élevée d'anticorps en réponse à la vaccination. En effet, pour 15 sujets dont le titre pré-vaccinal se situait entre le $1/8$ et le $1/32$, 8 répondirent avec des titres $\geq 1/64$, ce qui représente une fréquence élevée.

De même, on peut considérer que, si un titre d'anticorps fixant le complément au moins égal au $1/8$ n'est pas atteint 7 à 10 jours après une première vaccination, de nouvelles injections n'élèveront pas considérablement le titre. Suivant nos résultats, aucun des sujets dont le titre en fixation de complément était $< 1/8$, 7 à 10 jours après la première injection, ne put être retenu ultérieurement parmi les bons donneurs.

Nous avons étudié la fréquence des réponses en anticorps à un titre satisfaisant pour la séro-prophylaxie suivant le groupe considéré.

Ces résultats ont été consignés en partie dans le tableau E :

TABLEAU E

Groupes	Sujets ayant reçu 1 inject. vaccinale au moins	Sujets dont le titre en FC' est $\geq 1/64$ 7 à 10 j. après 1 ^{re} inject. ID	Sujets ayant reçu 2 inject. vaccinales au moins	Nouveaux titres en FC' $\geq 1/64$ 7 à 10 j. après 2 ^e inject. ID	Nouveaux titres $\geq 1/64$ après 3 ^e et 4 ^e inj. ID	Total des sujets ayant atteint un titre $\geq 1/64$ après vacc.
Groupe I						
OR + ID +	24	7	14	1	0	8
Groupe III						
OR — ID +	22	5	15	4	0	9
Groupe IV						
OR — ID —	9	2	6	2	0	4
Total :	55	14	35	7	0	21

Titre en FC' = Titre en fixation du complément.

L'étude de ce tableau révèle tout d'abord que les sujets avouant des antécédents d'oreillons et dont l'intra-dermo-réaction est positive, atteignent plus précocement leur maximum d'anticorps que les sujets des groupes III et IV dont les antécédents sont négatifs. Dans la pratique, il conviendrait donc d'effectuer une deuxième injection intra-dermique, surtout pour les sujets dont les antécédents sont négatifs.

Une étude de la fréquence des réponses sérologiques à un titre élevé — Titre $\geq 1/64$ — ne pouvait par suite s'effectuer qu'à partir des sujets ayant subi au moins deux injections vaccinales. Ce titre par contre ayant pu être atteint aussi bien après la première que la deuxième injection.

Dans le groupe I : 14 sujets ont reçu 2 injections vaccinales au moins.

Dans le groupe III : 15 sujets ont reçu 2 injections vaccinales au moins.

Dans le groupe IV : 6 sujets ont reçu 2 injections vaccinales au moins.

On relève 5 titres $\geq 1/64$ dans le groupe I, 7 titres $\geq 1/64$ dans le groupe III, 4 titres $\geq 1/64$ dans le groupe IV.

Ainsi, compte tenu du petit nombre de sujets étudiés, il semble que la fréquence la plus élevée de réponses sérologiques à un titre $\geq 1/64$ appartienne aux groupes III et IV qui représentent les sujets à antécédents négatifs. Contre toute attente, 4 sujets sur 6 dont les antécédents sont négatifs et le test cutané d'allergie également négatif, ont un taux d'anticorps $\geq 1/64$ après une ou deux injections vaccinales.

Si l'on considère enfin la hauteur des titres atteinte dans les différents groupes après une ou deux injections, il apparaît que les sujets à antécédents négatifs et intra-dermo-réaction positive donnent les résultats les plus satisfaisants (Tableau F).

Une mention toute particulière doit donc être réservée au groupe III : OR — ID +. Il est le seul où des titres de l'ordre du $1/256$ et du $1/512$ ont pu être relevés. Ainsi, l'hypothèse déjà formulée suivant laquelle, parmi les sujets à antécédents négatifs et épreuve cutanée positive, se trouve un certain nombre de sujets dont la maladie s'est traduite par une infection atténuée, abortive ou inapparente et qui répondent aux injections vaccinales par une ascension élevée d'anticorps, se vérifie. C'est sans doute en raison de cette aptitude particulièrement développée d'élaborer une grande quantité d'anticorps, qu'ils ont pu juguler l'atteinte du virus ourlien. Ainsi, l'atten-

TABLEAU F

	Groupe I	Groupe III	Groupe IV
Nombre total de sujets ayant reçu 1 ou 2 injections.....	24	22	9
Nombre de sérums dont le titre $\geq$ 1/64	8	9	4
1/64	5	5	3
1/128	3	2	1
1/256		1	
1/512		1	

tion doit être attirée sur ce groupe chez lequel la vaccination par voie intra-dermique détermine une réponse en anticorps avec une fréquence et à une hauteur satisfaisantes pour les besoins de la séroprophylaxie.

Les tracés graphiques G et H rendent compte du titre moyen des sérums en anticorps fixant le complément à chacun des prélèvements dans les différents groupes épidémiologiques.

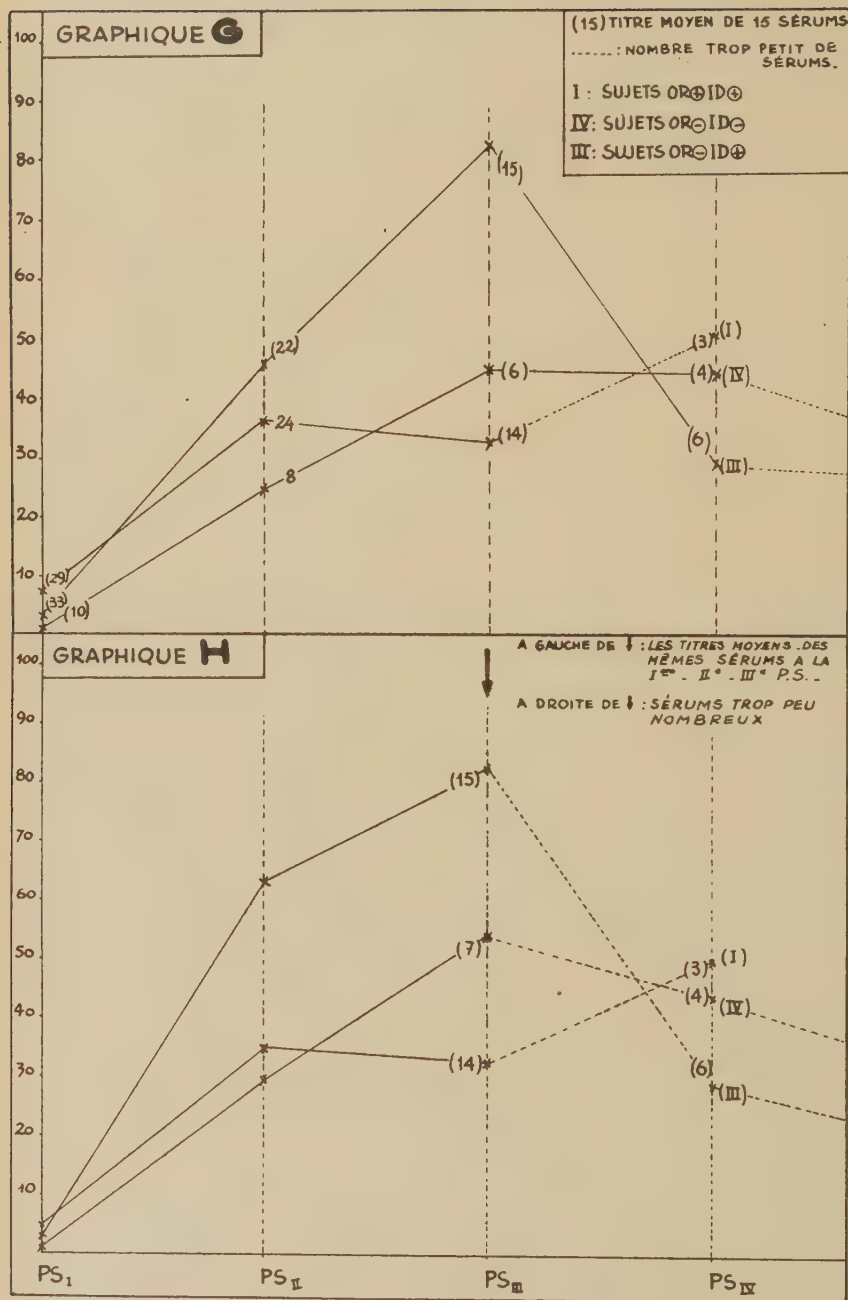
Les points du tracé graphique G ont été calculés pour tous les sérums recueillis à chaque saignée. Le nombre en est fortement diminué à chacun des prélèvements successifs (c'est une des servitudes quotidiennes de la sérologie que de voir disparaître les donneurs au moment du prélèvement) et par suite l'interprétation doit être donnée prudemment. Toutefois, les points du tracé graphique H ont été calculés pour un même groupe de sujets au premier prélèvement ainsi qu'au deuxième et au troisième. L'interprétation de ce tracé risque de donner une image plus fidèle de l'évolution des anticorps après des injections répétées.

En quelque sorte, les notions déjà précisées se concrétisent :

pour le groupe I, ascension rapide des anticorps, le maximum étant atteint après une seule injection ;

pour les groupes III et IV, le titre moyen maximum n'est atteint qu'après la deuxième injection.

L'intérêt de vacciner les sujets du groupe III est manifeste, étant donné que le titre moyen obtenu aux deuxième et troisième prélèvements est grandement supérieur à celui des autres groupes. Enfin, notons l'inutilité, sinon l'influence défavorable de nouvelles injec-



tions une fois le maximum atteint. Nous préciserons ultérieurement les autres données pratiques qui peuvent être retirées de l'examen de ces graphiques.

c) DEVENIR DES ANTICORPS APRÈS VACCINATION

Un certain nombre de sujets ayant quitté le service pour nous revenir après une absence variable de 30 à 90 jours, l'occasion s'offrait d'étudier le devenir des anticorps dans un certain délai, après les injections vaccinales. Le tableau I rend compte de nos résultats.

TABLEAU I

Noms	Nombre d'inject. ID	Taux FC' obtenu après ces inject.	Nouvelles injections avant départ	Intervalle en jours	Titre FC' au retour	Baisse du Taux FC' en nombre de tubes	Nouvelles injections ID	Titres FC' à la suite de ces inject.
Car...	5	1/32	—	30	1/32	0	—	—
Cer...	1	1/32	1	35	1/8	2	1	1/8
Lad...	0	1/32	1	35	1/32	0	—	—
Cha...	2	1/32	—	40	1/32	0	1	1/32
Ach...	2	1/64	1	42	1/16	2	—	—
Noi...	2	1/64	—	60	1/8	3	—	—
Boe...	1	1/16	1	60	1/16	0	—	—
Com...	2	1/32	—	60	1/32	0	2	1/32-1/16
Pla...	2	1/16	—	60	1/16	0	—	—
Mas...	1	1/32	1	90	< 1/8	3	—	—

D'emblée, on peut constater qu'aucun sérum n'élève son titre d'anticorps fixant le complément pendant ce long intervalle. En revanche, on note une baisse de 3 tubes pour deux sujets, enfin une baisse de 2 tubes pour deux autres sujets. Les baisses des titres d'anticorps les plus significatives se sont produites après un intervalle au moins égal à 60 jours. L'un de ces sujets qui avait atteint un titre de 1/32, 90 jours auparavant après une injection intra-dermique et chez lequel on avait effectué une nouvelle injection avant son départ, ne possédait plus d'anticorps à son retour. Enfin, chez un sujet, un intervalle de 35 jours suffit à baisser le titre d'anticorps fixant le complément du 1/32 au 1/8. Toutefois, 6 sujets, dont 3 après un délai de 60 jours, conservent leurs anticorps.

En raison du nombre peu élevé de sujets étudiés, aucune conclusion définitive ne peut être énoncée. Toutefois, on peut affirmer que l'ascension des anticorps suivant des injections intra-dermiques est un phénomène transitoire et que les anticorps diminuent rapidement. Des auteurs ont pu établir qu'après une période de un an, le taux des anticorps des sujets vaccinés était à peine supérieur à celui des témoins. Il conviendrait d'étudier le devenir des anticorps, surtout lorsqu'ils ont atteint un haut titre après vaccination. Des titrages pratiqués à des intervalles de 3 mois permettraient, semble-t-il, de se faire une opinion assez exacte de la diminution des anticorps dans le sérum des vaccinés.

e) EFFET DES NOUVELLES INJECTIONS INTRA-DERMIQUES APRÈS UN CERTAIN DÉLAI

Trois sujets subirent respectivement 1 et 2 injections intra-dermiques après qu'un délai minimum de 35 jours se fut écoulé après les premières vaccinations. En aucun cas une nouvelle injection ne provoqua une nouvelle ascension du taux des anticorps. Au contraire, chez un de ces sujets qui avait conservé son titre de $1/32$ après un intervalle de 60 jours, deux nouvelles injections à 10 jours d'intervalle amenèrent une baisse de un tube (voir Tableau I).

A ce sujet, une remarque d'ordre général doit être formulée. Il semble bien qu'une fois le taux maximum d'anticorps atteint, on doive s'abstenir de toute nouvelle injection. En effet, des baisses significatives semblent se produire si l'on continue les vaccinations. Sur le mode pratique, on pourrait, à la faveur des notions déjà précisées, conseiller une seule injection chez les sujets à antécédents positifs et allergie cutanée positive et deux injections chez les sujets à antécédents négatifs. Cette remarque n'est valable, toutefois, que pour les sujets élevant rapidement à un taux élevé leurs anticorps. Chez trois sujets par contre, demeurés à un taux faible, une nouvelle élaboration d'anticorps a suivi la troisième injection, ainsi que nous l'avons déjà signalé.

e) EFFET D'UNE DOSE PLUS ÉLEVÉE DE VACCIN

On pourrait supposer qu'une quantité supérieure de vaccin injecté par voie sous-cutanée ou intra-musculaire permettrait d'obtenir des titres d'anticorps plus élevés. Nous n'avons pas utilisé cette technique, mais des doses de vaccin de l'ordre de 0,5 ml. à 1 ml. ont été injectées en vue de la préparation de sérums ayant un titre élevé d'anticorps, au Laboratoire de Séro-prophylaxie du Centre National de Transfusion Sanguine à Paris (1).

Ce travail a été effectué à l'aide du même antigène que celui que nous avons utilisé ; les résultats peuvent donc être comparés à ceux que nous avons obtenus, d'autant plus que le titrage des anticorps fixant le complément a été aussi effectué au Laboratoire d'Hygiène de la Faculté de Médecine de Lyon.

— 14 sujets adultes reçurent, après un premier prélèvement de sang, 1/10 de ml. de vaccin en intra-dermique ; 7 à 10 jours plus tard, une nouvelle injection est pratiquée avec des doses variables d'antigène : soit 0,2 ml., soit 0,3 ml., soit enfin 0,5 ml. Après un nouveau délai de 7 à 12 jours, un nouveau prélèvement de sang est effectué ; par la suite, des doses variables sont injectées à intervalles discontinus.

Pour l'ensemble des sujets, un taux de 1/64 en fixation du complément est atteint dans le sérum de quatre vaccinés.

Pour l'un de ces sujets, aucune interprétation de l'évolution des anticorps ne peut être donnée, l'un des sérums s'étant révélé anti-complémentaire. Pour le reste, soit 3 vaccinés, ce taux est atteint 7 à 12 jours après la deuxième injection. (Remarquons qu'aucun titrage ne fut effectué après la première injection).

Par la suite, deux de ces sujets reçurent de nouvelles injections de vaccin de l'ordre de 0,5 ml. à 1 ml. Non seulement aucune nouvelle élaboration d'anticorps ne fut révélée, mais encore le taux préalablement obtenu baissa considérablement.

(1) Nous devons d'avoir pu consulter ces résultats à l'amabilité de Madame HERZOG, Chef du Laboratoire de Séroprophylaxie à l'Hôpital des Enfants Malades à Paris.

L'examen de ces résultats suggère que des doses plus élevées de vaccin ne donnent pas de résultats supérieurs à ceux obtenus par l'injection de 1/10 ou 2/10 de ml. par voie intra-dermique. S'il est nécessaire de pratiquer des injections répétées, sous un volume élevé, pour induire l'élaboration des anticorps à un taux significatif chez les sujets réceptifs, une faible quantité est suffisante, semble-t-il, pour provoquer une ascension rapide des anticorps jusqu'à leur taux maximum, chez les sujets préalablement immunisés.

En conclusion, la vaccination par injections intra-dermiques répétées des sujets préalablement sélectionnés, pourrait être un moyen de préparer dans des délais satisfaisants des sérums ayant un titre élevé d'anticorps. Cette méthode présente des avantages certains sur la classique récolte des sérums de convalescents.

Il nous est apparu, pour l'ensemble des sujets, que lorsque l'ascension du taux des anticorps fixant le complément à un titre $\geq 1/64$ doit se produire, elle s'effectue le plus souvent 7 à 10 jours après une première injection vaccinale ; ce taux n'est atteint toutefois, pour un certain nombre de sujets, au plus tard que 7 à 10 jours après la deuxième injection intra-dermique.

Dans le sens d'une recherche des donneurs aptes à fournir des sérums dont le taux d'anticorps fixant le complément est élevé, nous arrivons aux conclusions suivantes :

Préalablement à toute injection, si le taux d'anticorps du sérum d'un sujet est $\geq 1/8$, on peut espérer qu'en réponse à 1 ou 2 injections vaccinales, un taux d'anticorps $\geq 1/64$ sera atteint dans la majorité des cas.

En outre, on peut, semble-t-il, éliminer les sujets ne présentant pas un taux d'anticorps fixant le complément $\geq 1/8$, 7 à 10 jours après la première injection vaccinale.

Les sujets sans antécédents ourliens, mais présentant une épreuve cutanée d'allergie positive, constituent un groupe particulièrement intéressant par la fréquence et la hauteur des titres d'anticorps $\geq 1/64$ qu'ils donnent en réponse à une ou plutôt deux injections intra-dermiques.

Enfin, compte tenu du petit nombre de sujets étudiés dans notre travail, appartenant à cette catégorie, il semble qu'un adulte ayant déjà été en contact avec le virus, sans avoir présenté la maladie de manière apparente, constitue un sujet intéressant, même si son allergie cutanée est négative.

Il paraît difficile de préciser qu'elle méthode de sélection peut être pratiquée pour dénombrer rapidement, dans un groupe d'adultes donné, les sujets susceptibles de fournir un sérum de titre élevé. Nous nous permettons cependant de proposer les démarches suivantes :

— Déterminer dans une première étape l'âge du sujet, ses antécédents, ses contacts antérieurs possibles avec la maladie. Pratiquer en même temps une injection intra-dermique qui révèle ou non l'allergie cutanée et tient lieu de première injection vaccinale. A partir de là, on peut connaître à l'avance les sujets (OR — et ID +), groupe particulièrement intéressant puisqu'il répond à l'injection vaccinale avec une fréquence de titres élevés remarquable.

— Prélever le sérum de ces sujets 7 à 8 jours plus tard et effectuer dans le même temps le titrage des anticorps fixant le complément. On peut, dès ce moment, éliminer les sujets dont le sérum ne fixe pas le complément à une dilution au moins égale à $1/8$ et ne convoquer que ceux possédant un taux d'anticorps significatif. Il paraît essentiel de renouveler l'injection intra-dermique chez les sujets OR — et ID +.

CONCLUSIONS

S'il est prouvé que l'injection de sérum de convalescent et de gamma-globuline peut protéger contre les oreillons et prévenir certaines localisations, il apparaît dans la pratique trois difficultés majeures :

- obtention de sérum en quantité suffisante ;
- nécessité d'avoir recours à des gamma-globulines isolées à partir de sérums de convalescent ;
- imprécision sur la valeur des sérums de sujets ayant antérieurement reçu des injections d'anticorps.

Après une étude critique des faits ci-dessus rappelés, nous nous sommes proposés d'étudier les conditions d'obtention de sérums utilisables en pratique courante.

De l'ensemble des travaux publiés sur la vaccination contre les oreillons, il ressort qu'il est possible, dans certaines conditions, d'obtenir des taux d'anticorps satisfaisants. L'injection intra-dermique doit permettre de déterminer si le sujet a été précédemment infecté par le virus des oreillons et aussi d'immuniser en vue de la préparation de sérums utilisables en séro-prophylaxie.

De l'étude personnelle à laquelle nous avons procédé sur 110 sujets, par injection intra-dermique de vaccin ourlien tué, il apparaît que l'intra-dermo-réaction permet de choisir, dans une certaine mesure, les sujets aptes à fournir des anticorps ; il convient de noter que les meilleurs producteurs pourraient être ceux qui ont acquis l'allergie par infection inapparente. Il ne semble pas y avoir intérêt à multi-

plier les injections intra-dermiques, le taux maximum d'anticorps fixant le complément étant atteint souvent dès la deuxième injection ; mais on ne peut établir de règle valable pour tous les sujets, d'autres critères pouvant intervenir (tels le taux d'anticorps avant vaccination et celui constaté après la première injection).

On doit noter que nous n'avons apprécié que le développement des anticorps fixant le complément, et non celui des anticorps neutralisants ; toutefois, les travaux publiés à ce jour permettent d'établir une corrélation entre les titres de ces deux sortes d'anticorps, ce qui donne une valeur pratique à nos constatations.

Le Doyen,
H. HERMANN.

Le Président de la Thèse,
SOHIER.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 7 Décembre 1955.

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,

Pour le Recteur et par délégation :

Le Vice-Président du Conseil de l'Université,

DOUIN.

BIBLIOGRAPHIE SOMMAIRE

Nous n'avons pas la prétention de donner ici une bibliographie complète des oreillons. Nous ne ferons figurer que les articles réellement consultés.

I. — LA SÉROPROPHYLAXIE DANS LA MALADIE OURLIENNE.

A) - *Protection des sujets soumis à un contact infectant.*

1. HESS A. F. — Amer. J. Dis. Child. 1915, 10, 99.
2. BARENBERG L. H., OSTROFF J. — Amer. J. Dis. Child. 1931, 42, 1109.
3. REGAN J. C. — J. Amer. Med. Assoc. 1925, 84, 279.
4. TEISSIER P. — Bull. Acad. Med. Paris, 1925, 93, 369.
5. CAMBASSEDES H. — Ann. Hyg. 1933, 11, 83.
6. DWYER H. L. — J. Kansas Med. Soc. 1925, 25, 257.
7. ODENIUS R. — T. milit. Hälsov. 1926, 51, 177.
8. SKROTZKY A. I. — J. Amer. Med. Assoc. 1929, 93, 345.
9. GUNN W. — Brit. Med. J. 1932, 1, 183.
10. ZELIGS M. — J. Pediat 1932, 1, 727.
11. THALHIMER W. — J. Pediat, 1939, 14, 257.
12. KUTSCHER G. W. — J. Pediat 1940, 16, 166.
13. LYDAY J. H. — J. Pediat. 1941, 18, 473.
14. WESSELHOEFT C. — J. Med. 1942, 226, 530.
15. LEVINSON S. O., WOLFE A. — (Communication personnelle à RAMBAR).
16. BEESON P. B., CHESNEY G., MC FARLAN A. M. — Lancet 1944, 1, 814.
17. STOKES J. — Rhode Island Med. J. 1946, 24, 423.
18. STOKES J. — Ann. Intern. Med. 1947, 26, 353.

B) - *Séroprophylaxie des localisations extra-parotidiennes.*

19. TEISSIER P. — Bull. Med. Paris 1925, 39, 349.
20. DE LAVERGNE V., FLORENTIN P. — Bull. Acad. Med. Paris 1925, 93, 362.
21. ODENIUS R. — T. milit. Hälsov. 1926, 51, 177.
22. IVERSEN P. — Ugesk. Iseg. 1930, 92, 167.
23. HINCKLEY R. G. — Minn. Med. 1937, 20, 227.
24. GORDON J. E., HEEREN R. H. — Amer. J. Med. Sci. 1940, 200, 412.
25. BAILEY W. H., HAEREM A. T. — Mil. Surg. 1942, 90, 134.
26. HAEREM A. T. — Mil. Surg. 1943, 92, 306.
27. RAMBAR A. C. — Amer. J. Dis. Child, 1946, 71, 1.
28. ENDERS J. F. — J. Clin. Invest. 1944, 23, 510.
29. CANDEL S., WHEELOCK M. C., GRIMALDI G. J. — U. S. Nav. Med. Bull 1945, 45, 97.

30. GELLIS S. S., MC GUINNESS A. C., PETERS M. — Amer. J. Med. Sci. 1945, 210, 661.
31. CANDEL S. — Mil. Surg. 1946, 99, 199.
32. BARONDESS J. A. — Ped. 1952, 10, 6, 732.
33. BRUTON O. C. — Ped. 1952, 9, 722.
34. JEAN R. — Presse Med. 1953, 61, 828.

C) - *Essais curatifs.*

35. SALVANESCHI. — (Cité par BONNAMOUR et BARDIN).
36. BONNAMOUR S., BARDIN J. — 'Presse Med. 1920, 28, 929.
38. DE LAVERGNE V., FLORENTIN P. — (déjà cité).
39. DUCAMP P., BLOQUIER DE CLARET, FALGAIROLLE P. — Bull. Soc. Sci. Med. Biol. Montpellier, 1926, 7, 467.
40. METZULESCU A. — Bull. Acad. Med. Paris 1930, 104, 94.
41. GRADWOHL R. B. H., CARTER C. F., BARCUS W. S., FOUGEROUSSE H. L. — U. S. Nav. Med. Bull, 1919, 13, 723.
42. RAMBAR A. C. — U. S. Nav. Med. Bull. 1944, 42, 871.
43. SMITH R. G. — U. S. Nav. Med. Bull. 1945, 44, 159.
44. RAMBAR A. C. — Amer. J. Dis. Child. 1946, 71, 1.
45. ODESSKY L. — N. Y. St. J. Med., 1953, 53, 22, 2672.

D) - *Les inconvénients de la séroprophylaxie.*

46. DE LAVERGNE V., FLORENTIN P. — (déjà cité).
47. ESSER-TRIMBERGER I. — Thèse Lyon, 1952.
48. BEESON P. B., CHESNEY G., MAC FARLAN A. M. — Lancet 1944, 1, 814.
49. NEEFE J. R., MILLER T. G., CHARNOCK F. W. — Amer. J. Med. Sci. 1944, 207, 626.
50. NEEFE J. R. — Ann. Intern. Med. 1949, 31, 857.
51. LODMELL L. A. — J. Amer. Med. Assoc. 1951, 147, 1138.

II. — TEST CUTANÉ - LES ANTICORPS DE LA MALADIE OURLIENNE -
L'IMMUNISATION ACTIVE

52. JOHNSON C. D., GOODPASTURE E. W. — Amer. J. Hyg. 1936, 23, 329.
53. ENDERS J. F. — Ann. Intern. Med. 1943, 18, 1015.
54. ENDERS J. F., COHEN S., KANE L. W., LEVENS J. — J. Exp. Med. 1945, 81, 93.
55. ENDERS J. F., COHEN S., KANE L. W. — J. Exp. Med. 1945, 81, 119.
56. HABEL K. — Publ. Hlth Rep. 1945, 60, 201.
57. HABEL K. — Publ. Hlth Rep. 1946, 61, 1655.
58. ENDERS J. F., KANE L. W., MARIS E. P., STOKES J. — J. Exp. Med. 1946, 84, 341.
59. BEVERIDGE W. I. B., LIND P. E. — Austr. J. Expl. Biol. Med. Sci. 1946, 25, 337.
60. MUNTZ H., POWEL H. M., CULBERTSON C. G. — J. Lab. Clin. Med. 1949, 34, 199.

61. CABASSO W. J., RUEGSEGGER H. M., LOOSER G. K., COX H. R. — J. Lab. Clin. Med. 1950, 35, 771.
62. FLORMAN A. L., FISCHER A. E., MOLOSHOK R. E. — Ped. 1950, 5, 469.
63. HOYT A., EBY T. M., ASTHON P., VELDEE M. V. — J. Immunol. 1951, 66, 3.
64. WHEELER R. E., BENENSON A. S. — Amer. J. Publ. Hlth 1951, 41, 10, 1238.
65. HENLE G., HENLE W., BURGOON J. S., BASHE W. J., STOKES J. — J. Immunol. 1951, 66, 535.
66. HENLE G., BURGOON J. S., BASHE W. J., BURGOON C. F., STOKES J., HENLE W. — J. Immunol. 1951, 66, 551.
67. HENLE G., BASHE W. J., BURGOON J. S., BURGOON C. F., HUNT G. R., HENLE W. — J. Immunol. 1951, 66, 561.
68. HENLE G., STOCKES J., BURGOON J. S., BASHE W. J., BURGOON C. F., HENLE W. — J. Immunol. 1951, 66, 579.
69. HABEL K. — Amer. J. Hyg. 1951, 54, 3, 295.
70. HABEL K. — Amer. J. Hyg. 1951, 54, 3, 312.
71. HABEL K. — J. Lab. Clin. Med. 1952, 39, 5, 785.
72. SOHIER R., SEPETJIAN J., ESSER-TRIMBERGER I. — Ann. Inst. Pasteur 1952, 82, 1, 168.
73. SOHIER R., SEPETJIAN J., ESSER-TRIMBERGER I. — Bull. Acad. Nat. Méd. 1952, 136, 24.
74. GOTLIEB T., BASHE W. J., HENLE W., HENLE G. — J. Immunol. 1953, 71, 66.
75. BASHE W. J., GOTLIEB T., HENLE G., HENLE W. — J. Immunol. 1953, 71, 76.
76. KEMPF J. E., SPAETH R. — J. Lab. Clin. Méd. 1954, 43, 4.
77. PENTINEN K., SOMER P., KLEMOLA E., KIVALO E. — Ann. Med. Exp. Fenn. 1954, 32, 3.

DIVERS

78. JOHNSON C. D., GOODPASTURE E. W. — J. Exp. Med. 1934, 59, 1.
 79. SOHIER R. — Article « Oreillons » in Traité des Maladies Humaines à ultra-virus. — C. LEVADITI et P. LÉPINE. Maloine, édit., Paris, 1948.
 80. SOHIER R., P. LÉPINE. — Techniques de Laboratoire appliquées au diagnostic des maladies à virus. Masson, édit., Paris, 1954.
 81. PARRAN T. — J. Amer. Med. Assoc. 1940, 115, 49.
 82. WESSELHOEFT C. — New. Engl. J. Med. 1942, 226, 530.
 83. RADIN M. J. — Arch. Intern. Med. 1918, 22, 354.
 84. MAC GUINNESS A. C., GALL E. A. — War. Med. 1944, 5, 95.
 85. WORDEN E. M. — Canad. Med. Assoc. J. 1944, 50, 47.
-

TABLE DES MATIERES

— INTRODUCTION	13
— CHAPITRE PREMIER : Immunisation passive dans la prévention de la maladie et des principales localisations :	
A) La protection des sujets soumis à un contact infectant	15
B) La prévention des localisation extra-parotidiennes	23
C) Les essais curatifs avec le sang de convalescent et ses dérivés	26
D) Les limites et les inconvénients de la séro-prophylaxie	28
E) Conclusions sur la valeur de la séro-prophylaxie	31
— CHAPITRE II : L'immunisation active (stimulation des anticorps sériques). L'épreuve d'allergie cutanée :	
A) Les travaux des auteurs	34
B) Aperçu sur les principales acquisitions en immunologie des oreillons	49
— CHAPITRE III : Résultats personnels obtenus par l'injection intra-dermique de vaccin ourlien tué :	
A) Méthodes utilisées	53
B) Résultats de l'épreuve cutanée d'allergie	54
C) Méthode de vaccination par injection intra-dermiques répétées	61
Conclusion : Les critères de sélection des sujets bons producteurs d'anticorps. Essai pour une méthode pratique d'obtention de sérums de titre élevé	72
— CONCLUSIONS	75
— BIBLIOGRAPHIE	77
